

Aus dem Institut für Tierphysiologie und dem Institut für
Ernährungsphysiologie der Universität München
Vorstände: Prof. DDr. DDr. h. c. Johannes Brüggemann
und Prof. Dr. Dr. Jürgen Tiews

Ernährungsbedingte Veränderungen der intestinalen Natrium- und Wasserresorption

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von

Josef Lutz
aus Arlisberg

München

1973

Aus dem Institut für Tierphysiologie und dem Institut für
Ernährungsphysiologie der Universität München
Vorstände: Prof. DDr. DDr. h. c. Johannes Brüggemann
und Prof. Dr. Dr. Jürgen Tiews

Ernährungsbedingte Veränderungen der intestinalen Natrium- und Wasserresorption

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



von

Josef Lutz
aus Arlisberg

München

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen

Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme

Referent: Prof. DDr. DDr.h.c. J. Brüggemann

Koreferent: Prof. Dr. von Sandersleben

Tag der Promotion: 23. Februar 1973



Meiner lieben Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Literaturteil	3
1. Geschichtliches	3
2. Natriumtransport	4
3. Chloridtransport	8
4. Beziehungen zwischen Natrium- und Nicht- elektrolyttransport	11
5. Wassertransport	13
6. Veränderungen in der intestinalen Natrium- und Wasserresorption durch Na-Depletion und Hormone	17
III. Eigene Untersuchungen	19
Problemstellung	19
1. Methodischer Teil	19
a) Tiermaterial	19
b) Fütterung der Versuchstiere	19
c) Präparieren der Darmsäcke	23
d) Inkubationsbedingungen	23
e) Versuchskriterien	25
f) Bestimmungsverfahren	25
aa) Natriumbestimmung	25
bb) Chloridbestimmung	26
cc) Leuzinbestimmung	26
dd) Glukosebestimmung	27
g) Statistik	27

	Seite
2. Ergebnisse	28
a) Untersuchungen zum L-Leuzin-, D-Glukose- und Natriumtransport an evertierten Jejunal- und Ilealsäcken nach Adaptation der Ratten an natriumarme (NNa) und natriumreiche (HNa) Diäten	28
b) Versuche zum Natriumtransport an evertierten Colonsäcken nach Adaptation der Versuchstiere an natriumarme und natriumreiche Diäten	38
c) Versuche zum Na-, Cl- und Wassertransport an evertierten Colonsäcken nach Adaptation der Versuchstiere an proteinarme (NP) und proteinreiche (HP) Diäten	38
IV. Diskussion	55
1. Beeinflussung des intestinalen Natriumtransports durch Natriumdepletion der Versuchstiere	55
2. Beeinflussung des intestinalen Wassertransports durch proteinreiche Fütterung der Versuchstiere	57
V. Zusammenfassung	59
VI. Literaturverzeichnis	61

I. EINLEITUNG

Zu den wichtigsten Funktionen des Intestinums gehört die Resorption von Lipiden, Zuckern und Aminosäuren, sowie von Natrium und Wasser. Für die Erklärung der Resorptionsvorgänge in der Darmmukosa sind wir noch weitgehend auf Theorien angewiesen. Heute werden für die Resorption vieler Elektrolyte, Aminosäuren und Zucker aktive Transportprozesse verantwortlich gemacht.

Unter dem Begriff "aktiver Transport" faßt man den Transport von Stoffen durch Membranen zusammen, der nicht nach den Prinzipien der Diffusion verläuft. Stets erfolgt er gegen ein Konzentrationsgefälle bzw. gegen eine elektrische Potentialdifferenz. Deshalb ist für den aktiven Transport chemische Energie erforderlich.

Für die meisten Modelle, die zur Erklärung des aktiven Transports entwickelt wurden, wird die Existenz eines mobilen Carriers postuliert, der sich mit dem zu transportierenden Substrat reversibel verbindet. Es ist bisher allerdings noch nicht gelungen, derartige Carrier zu isolieren. Als Energiequelle für den "Bergauftransport" wird meist die Spaltung von ATP in Betracht gezogen. Man hat auch in Zellmembranen bereits eine durch Natrium- und Kaliumionen aktivierbare ATPase nachweisen können (95,113), die wahrscheinlich Bestandteil des Transportsystems ist.

Manche Autoren vergleichen den aktiven Transport mit der Wirkungsweise von Enzymen (= Permeasemodell). Carriermodell und Permeasemodell brauchen sich gegenseitig nicht auszuschließen. Beide Modelle stützen sich auf die Tatsache, daß aktive Transportvorgänge eine Sättigungskinetik vom Michaelis-Menten-Typ aufweisen.

Wie zahlreiche, hauptsächlich in vitro durchgeführte Untersuchungen gezeigt haben, spielen Na-Ionen für den aktiven transepithelialen Nichtelektrolyttransport in der Darmmukosa eine zentrale Rolle. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Klärung der Frage, ob sich der intestinale Natriumtransport im Dünndarm und Dickdarm durch Na-Depletion der Versuchstiere stimulieren läßt, da, wie häufig belegt (118), in anderen Epithelien, wie z.B. in den Epithelzellen des Nierentubulus, Na-Depletion zu einer Aktivierung des Natriumtransports führt. Gleichzeitig sollte geprüft werden, inwieweit eine etwaige durch Na-Depletion bewirkte Steigerung des transepithelialen Natriumtransports im Darm mit einer Stimulierung des aktiven intestinalen Glukose- und Aminosäuretransports einhergeht.

Da auch zwischen dem Natrium- und Wassertransport enge Beziehungen bestehen, wurde in einer weiteren Versuchsserie die Auswirkung einer erhöhten Wasseraufnahme der Versuchstiere auf den intestinalen Wasser- und Natriumtransport untersucht. Die Steigerung der Wasseraufnahme wurde durch Verabreichung einer proteinreichen Diät erreicht.

II. L I T E R A T U R T E I L

1. Geschichtliches

Die ersten Berichte über Untersuchungen des NaCl- und Wassertransportes durch die Darmmukosa liegen seit dem letzten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts vor. Heidenhain (71) hat mit seinen in-vivo-Studien am Dünndarm des Hundes eine Netto-Resorption von Natriumchlorid gegen einen Konzentrationsgradienten beobachten können. Katzenellenbogen (77) konnte dieses Ergebnis durch Verringerung der Wasserresorption aus der Natriumchloridlösung im Darmlumen noch überzeugender darstellen. Dieser Befund wurde in den folgenden Jahren von vielen anderen Forschern durch weitere Versuche bestätigt (19, 26, 83, 93, 126). Teilweise wurde damals als treibende Kraft für die Wasserresorption der osmotische Druck des Protoplasmas angesehen (67). Andere Autoren berichteten, daß dieser Transport nicht allein aufgrund osmotischer Kräfte erklärt werden kann. Während Heidenhain (71) schon im Jahre 1894 die Resorption aus dem Darmlumen als ein Ergebnis sowohl von physikalisch-chemischen Kräften als auch der "biologischen Triebkraft" der Mukosazellen definierte, wurde dieser Gedanke von einer Reihe nachfolgender Forscher nicht aufgenommen. Zu diesen gehört auch Goldschmidt (67), welcher eine große Anzahl von Theorien für die Resorption aus dem Darmlumen aufgestellt hat.

In den Jahren nach 1934 haben Visscher und Mitarb. (75, 125, 126, 127) viele dieser Theorien endgültig widerlegen können. Von Visscher wurden auch erstmals radioaktiv markierte Substanzen angewandt, die sehr differenzierte Aussagen ermöglichten. Im Zusammenhang mit seinen Ergebnissen ist auch der Begriff des aktiven Transportes angewandt worden, der in seinem Inhalt und seiner Bedeu-

tung damals jedoch noch nicht klar definiert worden ist. Das umfangreichste und wertvollste Informationsmaterial ist in zahlreichen Versuchen in den Jahren seit etwa 1955 gesammelt worden. Dazu haben auch fortschrittliche Versuchsmethoden beigetragen, so z.B. die von Wilson und Wiseman (130) entwickelte "everted sac"-Technik.

2. Natriumtransport

Die Darmmukosa ist für Natrium und andere Elektrolyte in beiden Richtungen, sowohl vom Lumen zum Blutplasma, als auch vom Plasma zum Lumen permeabel. Den Natriumtransport in beiden Richtungen haben erstmals Visscher und Mitarbeiter (125,127) unter verschiedenen Bedingungen mittels radioaktiver Isotope nachgewiesen, was als Pionierleistung anerkannt werden darf. Die Differenz aus beiden Transportraten wird als Netto-Natriumtransport definiert. Ein simultaner Natriumaustausch in beiden Richtungen wurde später wiederholt von anderen Autoren nachgewiesen (27,45,46,125,128).

Zunächst galt es zu klären, ob der Natriumtransport ein aktiver Prozeß ist, der nur unter Energieaufwand ablaufen kann, oder ob es sich um eine Folgeerscheinung anderer aktiver Transportprozesse oder gar nur um eine einfache Diffusion eventuell im Austausch mit anderen Ionen handelt. Ingraham und Visscher (75) erbrachten 1938 den ersten stichhaltigen Beweis für einen aktiven Natriumtransport. Durch in-vivo-Versuche an ligierten Darmsegmenten des Hundes konnten sie die Natriumresorption gegen einen Konzentrationsgradienten darstellen, was auch heute noch als brauchbarer Nachweis für den aktiven Transport von Natrium gilt. In der Folge beobachtete Budolfson (18) einen Natriumtransport gegen ein

Konzentrationsgefälle in vivo im Ileum und Colon der Ratte. Hendley und Smyth (72) berichten über ähnliche Beobachtungen bei Versuchen in vitro am Ileum der Ratte. Nahezu übereinstimmend wird festgestellt, daß nur im Colon ein Natriumtransport gegen einen deutlichen Konzentrationsgradienten nachzuweisen ist (3,128). Im Jejunum ist ein Natriumtransport gegen einen solchen Gradienten nicht möglich (13,36,72,85,128,129) und im Ileum nur unter optimalen Bedingungen (18,46,85,128). Generell kann festgestellt werden, daß hierbei in-vivo- und in-vitro-Versuche vergleichbare Ergebnisse erbringen.

Da die Messung des Natriumtransports gegen einen Konzentrationsgradienten für sich allein nur in begrenztem Umfang Rückschlüsse auf die Resorptionsmechanismen zuläßt, wurde nach anderen Parametern gesucht. In die Potentialdifferenz zwischen Mukosa- und Serosaoberfläche als Maßstab für den aktiven Natriumtransport hatte man zunächst große Erwartungen gesetzt. Edmonds und Marriott (57) stellten fest, daß diese elektrische Potentialdifferenz im Natriumtransport ihren Ursprung hat, dessen Mechanismus auf der Serosaseite der Epithelzelle lokalisiert ist. Auch Leaf und Mitarbeiter (82) fanden bei Versuchen an der Krotenblase, daß elektrisches Phaenomen und Natriumtransport übereinstimmten. Fast einhellig wird festgestellt, daß die serosaseitige Oberfläche bezogen auf die mukosaseitige Oberfläche positiv geladen ist (4,23 Dünndarm; 31,45,54,61 Colon), wobei sich die Potentialdifferenz im Dünndarm zwischen 5 und 12 mV, und im Dickdarm zwischen 5 und 50 mV bewegt. Im ganzen Intestinum findet der Natriumtransfer gegen eine elektrische Potentialdifferenz statt und repräsentiert damit einen aktiven Transportvorgang, der von der Aktivität der Na-Pumpe der Epithelzelle bestimmt wird (123). Voraussetzung dafür ist, daß eine Abhängigkeit des Na-Transportes vom Transport anderer Substanzen ausgeschlossen werden

kann. Das geht aus den in-vitro-Beobachtungen von Clarkson und Rothstein (24) und Clarkson, Cross und Toole (23) am Dünndarm der Ratte und den in-vivo-Befunden von Curran und Schwartz (45), sowie von Cooperstein und Brockman (130) am Colon von Ratte und Hund hervor. Ähnliche Ergebnisse haben Fordtran und Mitarbeiter (65) am Ileum des Menschen erhalten. Curran und Solomon (46) und Clarkson, Cross und Toole (23) sehen die elektrische Potentialdifferenz als Funktion der Natriumkonzentration der Inkubationslösung an. Darüber hinaus wird über viele andere Faktoren berichtet, von denen die elektrische Potentialdifferenz abhängig sein dürfte (4,5,6,23,53,54,58,59,97,109,123,129). Zu diesen Faktoren gehören insbesondere die Oxygenierung, die Präsenz von Glukose und anderer Hexosen, sowie Temperatur und pH-Wert.

Zuverlässigere Werte als die Messung des elektrischen Potentialdifferenz als Parameter für den intestinalen Natriumtransport dürfte die "short-circuit-Technik" gebracht haben, die Ussing und Zerahn (123) für ihre Studien über den Ionentransport an der isolierten Froschhaut entwickelt haben. Ebenso wie an der isolierten Froschhaut besteht auch in verschiedenen anderen Epithelien (81) gute Übereinstimmung zwischen Netto-Natriumtransport und Kurzschlußstrom (short-circuit current). Das haben Versuche am Dünndarm der Ratte (11,12,25), des Kaninchens (105,108) und am Dickdarm des Frosches (31) gezeigt. In jedem Fall wurde ein von der Mukosaseite zur Serosa verlaufender Natriumtransport beobachtet. Das bedeutet, daß der Natriumtransport nicht auf das Vorhandensein einer elektrischen Potentialdifferenz und auch nicht auf eine einfache Diffusion zurückgeführt werden kann. Die gute Übereinstimmung in den Werten für den Natriumtransport und dem Kurzschlußstrom scheint allerdings

nur dann zu bestehen, wenn mit dem Natriumtransport zugleich nicht auch ein Transport anderer Kationen bzw. von Anionen erfolgt. Auch eine Übereinstimmung der genannten Werte schließt einen anderen aktiven Ionentransport nicht aus.

Anderson und Ussing (1) haben einen Netto-Wassertransport über die Zellmembran beschrieben, der von einem Netto-Transport von ungeladenen Salzen begleitet wird. Dieses als "solvent drag" bezeichnete Phaenomen wird den Reibungskräften zwischen den Wasser- und Salz molekülen zugeschrieben, die beim Fluß der Lösung durch die Flüssigkeitskanäle des Membransystems auftreten. Hakim und Lifson (70) beschreiben ähnliche Verhältnisse am Dünndarm des Hundes. Auch nach Fisher (64) übt der Wassertransport einen Einfluß auf den Transport verschiedener ungeladener Moleküle aus. Der Natriumtransport gegen einen Konzentrationsgradienten findet damit jedoch keine Erklärung. Auch Green und Mitarbeiter (68) ziehen aus ihren in-vitro-Versuchen am evertierten Ileum der Ratte den Schluß, daß der "solvent drag" für den Salztransport keine entscheidende Rolle spielen kann; das selbe berichtet Curran (42).

Ingraham und Visscher (75) stellten eine sog. "fluid-circuit-Theorie" auf, die den Elektrolyttransport durch besondere strukturelle Einrichtungen in der Zellmembran erklären sollte. Nach dieser Theorie ist der selektive Transport von Elektrolyten gegen ein Konzentrationsgefälle ein Ergebnis von zwei zirkulierenden Flüssigkeitsströmen durch verschieden permeable Membranen in der Epithelzelle. Bei diesem Flüssigkeitstransport, der simultan in beiden Richtungen über die Darmwand erfolgt, handelt es sich um eine aktive Wasserresorption und -sekretion.

Vaughan (128) hat versucht, die "fluid-circuit-Theorie" auf die Natriumresorption im Intestinum des Hundes anzuwenden. Durch Änderung der osmotischen Verhältnisse durch Zugabe von Mannit haben sich bei annähernd gleichbleibendem Netto-Natriumfluß große Schwankungen im Wassertransport ergeben. Ähnliche Ergebnisse haben Green und Mitarbeiter (68) erhalten; sie stehen alle im Gegensatz zu Ergebnissen, wie man sie nach der "fluid-circuit-Theorie" oder auf der Basis des "solvent drag" erwarten sollte.

3. Chloridtransport

Ähnlich wie Natrium wird auch Chlorid im Dünndarm von Säugetieren aus Lösungen resorbiert, deren Konzentration gegenüber jener im Blut hypotonisch ist (93,131). In diesen ersten Untersuchungen wurde zwar noch keine elektrische Potentialdifferenz gemessen, die Beobachtung jedoch, daß die luminale Chloridkonzentration auf extrem niedrige Werte fiel, läßt vermuten, daß der Transport tatsächlich gegen einen elektrochemischen Gradienten erfolgte. Ingraham und Visscher (74) fanden, daß 1,5 Stunden nach der Instillation einer isotonischen Lösung von Natriumchlorid und Natriumsulfat in den isolierten Darmsack des Hundes die luminale Chloridkonzentration auf 0,4 mM fiel. Ebenso wie für Natrium haben Visscher und Mitarbeiter (125) auch für Chlorid in vivo im Darm einen simultanen Austausch in beiden Richtungen feststellen können.

Unter dem Einfluß von bestimmten Agentien wird Chlorid gegen eine elektrische Potentialdifferenz in das Lumen des Dünndarms sezerniert. Eine solche Sekretion wurde von Tidball (121) im Dünndarm des Hundes nach Injektion

von Cholinergica oder der Instillation von Phenolsubstituenten in das Lumen festgestellt. Ähnliche Befunde erhoben Clarkson und Toole (25) *in vitro* nach dem Hinzufügen von Cystein zum mukösen Medium umgestülpter Ilealsäcke von Ratten.

Arbeiten neueren Datums erbrachten am Dünndarm der Ratte (46) und des Hundes (78) *in vivo* das übereinstimmende Ergebnis, daß die Chloridresorption gegen eine elektrochemische Potentialdifferenz erfolgen kann. Nach Curran und Solomon (46) können sowohl Natrium- als auch Chloridionen aktiv aus dem Darmlumen ins Blut transportiert werden. Die elektrische Potentialdifferenz zwischen der mukösen und serösen Seite der Darmwand wird als Diffusionspotential definiert, das durch den aktiven Natrium- bzw. Chloridfluß modifiziert wird. Auch Befunde mehrerer anderer Autoren sprechen für die Existenz eines aktiven Chloridtransports im Dünndarm (18,42,49,92,121).

Clarkson und Toole (26) haben dagegen gezeigt, daß man unter short-circuit-Bedingungen den Netto-Chloridtransport gegenüber dem Natriumtransport im Ileum vernachlässigen kann und daß der Kurzschlußstrom eine Funktion des Netto-Natriumtransports ist. Andere Autoren (62) betrachten den Kurzschlußstrom im Ileum des Kaninchens als Folge des Netto-Natriumflusses, Netto-Chloridflusses und des Flusses der restlichen Anionen. Auch Schultz und Mitarbeiter (110) haben den Chloridfluß am isolierten Dünndarm des Kaninchens unter short-circuit-Bedingungen gemessen. Sie kommen dabei zu der Schlußfolgerung, daß der Chloridtransport passiv erfolgt. "Solvent drag" und Austauschdiffusion scheinen dabei keinen merklichen Einfluß auszuüben (110). Ähnliche Auffassungen über einen passiven Chloridtransport im Jejunum (23) und auch im Ileum von Ratte und Kaninchen (24,74,108,109,110) liegen auch von anderen Autoren vor. Wenn zusammen mit einem ak-

tiven Natriumtransport auch ein aktiver Chloridtransport vorliegen sollte, müßte der Wert für den Kurzschlußstrom und die elektrische Potentialdifferenz reduziert sein oder sogar ein negatives Vorzeichen haben (46,78). Bei einer aktiven Sekretion von Chlorid, wie sie bekanntlich in der Mukosa des Magens vorliegt (42), müßten die genannten Werte bei gleichzeitiger Natriumresorption größer werden (25,121).

Aus diesen Meinungen, die sich teilweise widersprechen, scheint sich abzuzeichnen, daß der Chloridtransport entlang des Dünndarmes möglicherweise in quantitativer und qualitativer Hinsicht differiert. Im Colon jedoch deuten alle Versuche auf einen passiven Chloridtransport hin. Curran und Schwartz (45) fanden, daß sich der transmurale Chloridfluß im Colon der Ratte in vivo proportional zum Natriumfluß verhält. Ferner beobachteten Cooperstein und Hogben (31) unter Verwendung der short-circuit-Technik am Dickdarm des Frosches keinen Netto-Chloridfluß. Von diesen Autoren liegen ebenso wie von Edmonds und Marriott (59), die Versuche am Rattencolon durchführten, keine Angaben vor, die auf einen aktiven Chloridtransport hinweisen.

Beziehungen zwischen Netto-Chloridtransport und Netto-Bicarbonattransport wurden in früheren in-vivo-Studien festgestellt; ihre Transportraten sollen sich sowohl im Dünndarm (86) als auch im Dickdarm (47,86) umgekehrt proportional zueinander verhalten.

Auch über Na- und Cl-Resorptionsversuche unter verschiedenen pH-Bedingungen liegen Berichte vor. Im Ileum der Ratte wurde bei einem pH-Wert zwischen 6,6 und 5,6 kein merklicher Transport von Natrium, Chlorid und Wasser festgestellt, während das Optimum bei $\text{pH}=7,6$ lag. Im

Colon dagegen wurde ein pH-Optimum von pH=6,6 festgestellt, wobei Schwankungen zwischen 5,6 und 7,6 keinen bedeutenden Einfluß hatten. Bei einem pH-Wert von 4,2 wurde im Gegensatz zu Natrium und Wasser jedoch noch eine deutliche Chloridresorption festgestellt (97). In Abweichung von der Natriumresorption wurde die Chloridresorption in vitro auch bei erhöhter Kaliumkonzentration im Inkubationsmedium im Dünndarm nur geringfügig reduziert (98).

4. Beziehungen zwischen Natrium- und Nichtelektrolyttransport

Es wurde in zahlreichen Studien festgestellt, daß für den intestinalen Zuckertransport die Anwesenheit von Natriumionen auf der Mukosaseite der Darmwand erforderlich ist (7,39,41). Für einige Aminosäuren wurde dieselbe Beobachtung gemacht (96,104,106). Während ein Teil der Autoren eine enge Korrelation zwischen der Na-Konzentration im Medium und der Größe des Zucker- bzw. Aminosäuretransports fanden (4,15,24,34,40,80,84), diskutieren andere Autoren eine enge Koppelung des Na-Transportes mit dem Zucker- bzw. Aminosäuretransport (16,17,33,38,44,76,107,108,109). Für solche gekoppelte Transportmechanismen sind sog. Triplex-Carriermodelle entwickelt worden. Unter anderem ist ein solches Carriersystem von Schultz und Zalusky (109) genauer besprochen worden. Bestandteil dieses Modells ist 1.) eine energieabhängige, glykosidempfindliche Na-Pumpe in oder nahe der serosaseitigen Membran der Epithelzelle, deren Transportrate eine Funktion der intrazellulären Natriumkonzentration ist und 2.) ein mit Na gekoppelter, phlorizinempfindlicher Zucker-Carrier in oder nahe der Bür-

stensaummembran, dessen Transportrate sowohl von der Natrium- als auch von der Zuckerkonzentration im Darm-lumen abhängig ist.

Etwas im Widerspruch zu dieser Triplex-Carriertheorie stehen einige Versuche, in denen eine Disproportionierung zwischen Natrium- und Glukosetransport festgestellt wurde (12,16,89,92,98,99). Andere Autoren dagegen fanden eine enge Beziehung zwischen der Natriumresorption und dem aktiven Zuckertransport (107,108,109). Die Präsenz von Glukose, Galaktose und Aminosäuren im Inkubationsmedium bewirkte zudem in mehreren in-vitro-Versuchen einen Anstieg des Natriumtransfers (46,60,84,120).

Für die Beurteilung der genannten Zusammenhänge wurde auch der Effekt von aktiv transportierten Zuckern und Aminosäuren auf elektrische Potentialdifferenz und Kurzschlußstrom in vivo und in vitro am Dünndarm des Kaninchens (106-109) und der Ratte (4,5,10,11,12,23) gemessen. In all diesen Versuchen wurde die elektrische Potentialdifferenz bzw. der Kurzschlußstrom erhöht. Die Interpretation dieser Versuchsergebnisse stimmt allerdings nur insoweit überein, als bei Anwesenheit von Glukose im mukösen Medium ein Anstieg des Natriumtransports zur Serosaseite stattfindet (11,20,42,109). Die diesbezügliche Bedeutung nicht metabolisierender Zucker ist unklar. Barry et alii (11,12) haben berichtet, daß ein aus der Zugabe von Galaktose zum mukösen Medium resultierender, erhöhter Kurzschlußstrom am evertierten Rattenjejunum nicht einer Aktivierung der Na-Pumpe zugeschrieben werden kann, sondern nur in Beziehung zum Na-abhängigen Zucker-Carrier steht.

5. Wassertransport

Seit Durchführung der ersten Resorptionsversuche im Intestinum haben sich zahlreiche Autoren mit dem Resorptionsmechanismus von Wasser beschäftigt. Die Erkenntnis, daß es sich beim Wassertransport um einen sekundären Vorgang handelt, der im Zusammenhang mit anderen aktiven Transportprozessen, insbesondere dem Elektrolyttransport, gesehen werden muß, hat sich auf breiter Basis erst in neuester Zeit durchgesetzt. Wenn in früheren Berichten teilweise auch ein aktiver Elektrolyttransport postuliert wurde, so ist in der Regel doch der Wassertransport isoliert betrachtet worden, was zu zahlreichen Fehlschlüssen Anlaß gegeben hat.

Übereinstimmend wurde beobachtet, daß Wasser schnell in das Darmlumen gelangt bzw. das Darmlumen verläßt, je nach dem, ob sich im Lumen hyper- oder hypotonische Lösungen befinden (67,124,125). Lösungen, die in situ in das Darmlumen infundiert werden, werden in relativ kurzer Zeit blutisotonisch. Bei Instillation isotonischer Flüssigkeiten ist die resorbierte Flüssigkeit entweder isotonisch oder leicht hypotonisch zum Blutplasma (126, 127). Reid (94) beobachtete bereits im Jahre 1892, daß das isolierte Ileum des Kaninchens Flüssigkeit zur Serosaseite transportiert, wenn sich auf Mukosa- und Serosaseite identische Lösungen befinden. Er zeigte auch, daß dieser Flüssigkeitstransport gegen einen hydrostatischen Druck stattfindet und zog daraus den Schluß, daß der Wassertransport nicht mit osmotischen oder hydrostatischen Kräften erklärt werden könne, sondern daß eine "vital force" beteiligt sein müßte.

Der Nachweis eines Netto-Wassertransports von der Mukosa- zur Serosaseite ist in vitro in zahlreichen Versuchen er-

bracht worden (9,24,42,64,87,89,94,98,114). Muköses und seröses Medium waren dabei in ihrer Zusammensetzung identisch. Parsons und Wingate (89) haben die NaCl-Konzentration im mukösen Medium geändert und dabei jeweils mit hypotonischen, isotonischen und hypertotonischen Lösungen eine Netto-Wasserresorption im Dünndarm der Ratte beobachtet, wobei die Resorption durch einen osmotischen Gradienten reduziert wurde. Dieselben Ergebnisse wurden auch *in vivo* erzielt (85). Diamond (50) hat vergleichbare Versuche an der isolierten Gallenblase des Kaninchens durchgeführt. Die resorbierte Flüssigkeit war in jedem Fall isotonisch mit der luminalen Lösung. Dieses Ergebnis stimmt mit den am Dünndarm erhobenen Befunden überein. Im Colon dagegen kann die resorbierte gegenüber der im Lumen vorliegenden Flüssigkeit hypertotonisch sein (3,18,128).

Einige Autoren stellten fest, daß *in vitro* die Wasserresorption im Darm von metabolischen Prozessen abhängig ist. Glukose muß im mukösen Medium anwesend sein, damit im Jejunum der Ratte *in vitro* ein Netto-Wassertransport stattfinden kann (64,89,115,116). Dabei ist nicht klar, ob Glukose einfach als Energiequelle benötigt wird, oder ob der Wassertransport mit dem Glukosetransport gekoppelt ist (6,8,12,15,116). In Abwesenheit von Glukose ist die Größe und Richtung des Wassertransports allein abhängig von der Elektrolyt-Konzentrationsdifferenz zwischen beiden Seiten der Darmwand (89). Nach Untersuchungen anderer Autoren (8,9,129) kann der intestinale Flüssigkeitstransport in eine glukoseabhängige und eine glukoseunabhängige Fraktion eingeteilt werden. Die erstere hat größere Bedeutung im Jejunum, während etwa 70% des Flüssigkeitstransports im Ileum der Ratte *in vitro* von der Glukosepräsenz unabhängig sind. Wasser- und Glukosetrans-

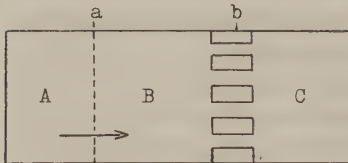
fer scheinen nur bis zu einer Glukosekonzentration von 100-150 mg% proportional zu verlaufen; bei höherer Konzentration nimmt nur noch der Glukosetransfer zu (114).

Durch Stoffwechsellinhibitoren wie z.B. Phlorrhizin, Dinutrophenole, Cyanide und Fluoride wird der Wassertransport in Anwesenheit von Glukose erheblich eingeschränkt (9,42,88,116). Diese Beobachtungen haben eine Reihe von Autoren zu der Schlußfolgerung veranlaßt, daß Wasser aktiv unter Energieaufwand vom Darmepithel resorbiert wird (64,116,124,125), während andere aus ihren Versuchen gefolgert haben, daß der Wassertransport von anderen, auf einen intakten Stoffwechsel angewiesenen Transportprozessen abhängig ist und daß eine direkte Koppelung zum Glukosemetabolismus nicht stattfindet (39,46,98).

Im Intestinum und in anderen Epithelien besteht eine enge stöchiometrische Beziehung zwischen den Transportraten von Salzen und dem Transportvolumen. Eine Abhängigkeit des Wassertransports vom Netto-Salztransport wurde von Curran und Mitarbeitern am Ileum (42,46) und Colon (45) der Ratte gezeigt. Sie änderten die NaCl-Konzentration in den Versuchslösungen und hielten diese durch Mannitzugabe isotonisch. Bei einem Sistieren des Salztransports konnte auch kein Wassertransport mehr festgestellt werden. Analoge Ergebnisse haben Clarkson und Rothstein (24) veröffentlicht. Diese enge Beziehung zwischen Natrium- und Wassertransport wird in vielen Berichten bestätigt (5,22,43,45,50,68,69,87,89,98). Ein aktiver Wassertransport braucht aufgrund dieser Befunde nicht angenommen zu werden. Curran und McIntosh (42,43) haben ein Transportmodell für Wasser erörtert, bei welchem ein passiver Wassertransport mit einem aktiven Salztransport gekoppelt ist. Dieses Modell wird folgen-

den Befunden gerecht: 1. Der Wassertransport findet in Abwesenheit einer oder gegen eine osmotische Druckdifferenz statt, 2. Der Wassertransport ist abhängig vom Vorliegen eines aktiven Salztransports, 3. Die transportierte Flüssigkeit ist isotonisch zur mukösen Flüssigkeit.

Das von Curran (42) entwickelte Modell beruht im wesentlichen auf zwei in Serie geschalteten Membranen mit verschiedener Dicke und Porengröße (s. Abb.). Dem aktiven



aktiver Salztransport

Natriumtransport von A nach B folgt Wasser, das in der Region B zu einem erhöhten hydrostatischen Druck führt. Dieser wird über die Membran b, die eine größere Permeabili-

tät aufweist, ausgeglichen. Das Ergebnis ist ein Wassertransport von A nach C, wobei ein Elektrolyttransport gegen osmotische Kräfte möglich zu sein scheint. In diesen Komplex gehören auch die Vorstellungen von Diamond (49,50), der den Begriff "local osmosis" geprägt hat. Patlak et al. (90) haben sich ein ähnliches Doppelmembransystem zurechtgelegt, um den Wassertransport in verschiedenen biologischen Systemen erklären zu können. Auch die Ergebnisse von Clarkson und Toole (25) passen in dieses Modell. Es gibt noch weitere Mitteilungen, die feststellen, daß der Umfang des osmotisch bedingten Wasserflusses über biologische Membranen größtenteils mit den Werten für die Diffusion übereinstimmen (79).

Während der Wasserresorption erfolgt eine Ödematisierung der Darmwand, die in linearer Beziehung zum transportierten Flüssigkeitsvolumen steht. Diese Ergebnisse wurden an Jejunum-, Ileum- und Colonabschnitten der Ratte in vitro

gewonnen (85-89). Histologische Untersuchungen des Intestinums vor und nach der Inkubation ergaben einen merklichen Unterschied in den lateralen Interzellularspalten und im subepithelialen Raum (87,122).

6. Veränderungen in der intestinalen Natrium- und Wasserresorption durch Na-Depletion und Hormone

Über ernährungsbedingte Veränderungen der intestinalen Natrium- und Wasserresorption ist bisher wenig bekannt. Edmonds und Marriott (53-58) untersuchten den Einfluß einer Na-Depletion auf den intestinalen Natriumtransport in vivo. Bei den natriumarm ernährten Versuchstieren waren eine erhöhte Natriumresorption und eine etwas erhöhte Kaliumsekretion festzustellen. Vergleichbare Versuche von Clarke und Mitarbeitern (21) an verschiedenen Darmabschnitten des Hundes führten am Ileum und Colon zu ähnlichen Ergebnissen. Crocker und Munday (36) haben an evertierten Dünndarmsäcken von natriumdepletierten Ratten einen Anstieg der Natrium- und Wasserresorption um 87% festgestellt, was in späteren Versuchen jedoch nicht reproduziert werden konnte (37).

Vielfach wird der stimulierende Effekt einer Na-Depletion auf die Natriumresorption auf eine erhöhte Aldosteronausschüttung zurückgeführt (36,51,59,61,63). Eine Bestätigung dieser Ansicht scheint dadurch gegeben zu sein, daß die Natriumresorption bei Ratten mit Adrenalektomie und bei normal gefütterten Ratten durch Aldosteroninjektion auf Werte erhöht werden kann, wie sie bei natriumarm ernährten Ratten auftreten (59), während unbehandelte adrenaletomierte Tiere eine sehr niedrige

Natriumresorptionsrate im Intestinum aufweisen (48,119). Verschiedene andere Mineralocorticoide wie z.B. Deoxycorticosteron haben ähnlichen Einfluß auf den Natriumtransport wie Aldosteron (14,91,112). Auch bezüglich des Wassertransports, der ja vom Natriumtransport abhängig ist, wurde diese Beobachtung bestätigt (59,66). In vitro wurde eine Aldosteronwirkung nur dann beobachtet, wenn Aldosteron auf der Serosaseite der Darmwand anwesend war (112). Andere Mitteilungen gehen davon aus, daß Aldosteron keinen direkten Einfluß auf die Na-Pumpe ausübt (28,35,37). Weder durch Hypophysektomie noch durch eine vorausgehende Aldosteroninjektion konnte an isolierten Jejunsäcken die Resorption von Natrium und Wasser beeinflußt werden (37).

Adiuretin bewirkte nach vorausgegangener parenteraler Applikation (28) am isolierten Colon der Ratte eine Stimulierung des Natrium- und Wassertransports sowie des Kurzschlußstroms. Ähnliche Ergebnisse wurden nach Zugabe von Adiuretin zum serösen Medium evertierter Colonsäcke gewonnen (3). Am Jejunum konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden (30).

Die Injektion von Nierenextrakt erhöhte bei adrenaletomierten und nephrektomierten Ratten die Wasserresorption deutlich. Wenn Därme solcher Tiere in Lösungen mit 10^{-10} g/ml Angiotensin inkubiert werden, ist ein signifikanter Anstieg im Natrium- und Wassertransport festzustellen. Es wird daraus geschlossen, daß das Renin-Angiotensinsystem direkt auf das Na-Transportsystem des Darms einwirkt (37).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit wird über Resorptionsversuche an evertierten Darmsäcken von Ratten berichtet, die Aufschluß über ernährungsbedingte adaptive Veränderungen intestinaler Resorptionsprozesse geben sollten. Es interessierten vor allem die Auswirkungen einer Diät mit niedrigem Natriumgehalt auf den intestinalen Natrium-, Aminosäuren- (L-Leuzin-) und Glukosetransport. Ferner wurde untersucht, ob eine durch proteinreiche Ernährung hervorgerufene Erhöhung der Wasseraufnahme den Wasser- und Natriumtransport im Dickdarm beeinflusst.

1. Methodischer Teil

a) Tiermaterial

Für die Versuche fanden heranwachsende, männliche SPF-Sprague-Dawley-Ratten mit einem Anfangsgewicht von 150-180 g Verwendung. Die Versuchstiere wurden in Einzelkäfigen bei einer konstanten Raumtemperatur von $24 \pm 1^{\circ} \text{C}$ gehalten, nachdem sie in gewichtsgleiche Gruppen eingeteilt worden waren.

b) Fütterung der Versuchstiere

Für die Untersuchungen über den Einfluß des Natriumgehaltes der Kost auf Resorptionsvorgänge wurden die Tiere zwei bis drei Wochen lang mit einer Niedrignatriumdiät (NNa) bzw. mit einer Hochnatriumdiät (HNa) gefüttert, deren Zusammensetzung in Tabelle 1 wiedergegeben ist.

Der analytisch ermittelte Natriumgehalt der Kost betrug bei der HNa-Diät 0,8% Natrium und bei der NNa-Diät 0,013%. Im Falle der NNa-Diät war dem Futter kein Natriumchlorid zugemischt worden; das festgestellte Natrium dürfte daher auf geringe Natriumgehalte der Nährstoffkomponenten zurückzuführen sein. Mit dem niedrigen Natriumgehalt bei dieser Diät ist auch ein geringerer Chloridgehalt des Futters verbunden. Die übrigen Komponenten der Mineralsalzmischung sind jedoch für beide Gruppen identisch. Die Diäten waren isokalorisch. Der durchschnittliche Tagesverzehr pro Tier während der Vorfütterungsperiode belief sich bei der Gruppe NNa auf 17 g, bei der HNa-Gruppe auf 18 g. Die durchschnittliche Gewichtszunahme bezogen auf eine Periode von 14 Tagen betrug für die Gruppe NNa 61 g, für die Gruppe HNa 70 g.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung intestinaler Resorptionsprozesse durch den Proteingehalt der Kost wurden ebenfalls nach zwei- bis dreiwöchiger Vorfütterung einer kohlehydratreichen Niedrigproteindiät (NP) bzw. einer Hochproteindiät (HP), deren Zusammensetzung Tabelle 2 wiedergibt, durchgeführt. Bei ad-libitum-Fütterung nahmen die Tiere der Gruppe NP täglich 20,3 g auf, die Tiere der Gruppe HP 15,7 g. Die Gewichtszunahme nach 14 Tagen betrug für die Gruppe NP 76 g gegenüber 63 g für die Gruppe HP. Um Fehlerquellen durch die sich bei HP-Fütterung zeigende chronische Verzehrdepression, die schon in früheren Versuchen untersucht wurde (101), auszuschalten, wurde in einem weiteren Versuch pair feeding vorgenommen. Dabei wurden in jeder Gruppe täglich 15 g Futter pro Ratte zugeteilt. In diesen Versuchen betrug die durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme bei der Gruppe NP 27 ml, bei der Gruppe HP 55 ml.

Tabelle 1: Zusammensetzung der NNa- und HNa-Diäten

	NNa-Diät	HNa-Diät
Casein ¹⁾	13%	13%
Maisstärke	77%	77%
Sojaoel	3%	3%
Vitaminvormischung ²⁾	1%	1%
Mineralsalzmischung ³⁾	4%	4%
NaCl	-	2%
Kunststoffmehl (Hostalen)	2%	-
	100%	100%

Tabelle 2: Zusammensetzung der NP- und HP-Diäten

	NP-Diät	HP-Diät
Casein ¹⁾	13%	88%
Maisstärke	75,67%	2%
Sojaoel	3,33%	2%
Zellulose	2%	2%
Vitaminvormischung ²⁾	1%	1%
Mineralsalzmischung ³⁾	5%	5%
	100 %	100 %

Daraus ergibt sich ein Gesamtproteingehalt von 11% für die NP-Diät und von 73,5% für die HP-Diät.

- 1) Casein ist mit 1% DL-Methionin supplementiert.
- 2) Die Zusammensetzung der Vitaminvormischung ist aus Tabelle 3 zu ersehen.
- 3) Die Zusammensetzung der Mineralstoffmischung ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 3:

Vitaminzusatz pro kg Futter

Vitamin A	5000 I.E.
Vitamin D ₃	1000 I.E.
Vitamin E	50 mg
Vitamin K ₃	2 mg
Vitamin C	20 mg
Vitamin B ₁ x HCl	20 mg
Vitamin B ₂	20 mg
Vitamin B ₆ x HCl	10 mg
Vitamin B ₁₂	30 mcg
Biotin	200 mcg
Folsäure	2 mg
Cholinchlorid	2 g
Nikotinsäure	50 mg
Ca-Pantothenat	50 mg
Inositol	250 mg
p-Aminobenzoesäure	<u>100 mg</u>
Reisstärke	ad 20 g

Tabelle 4:

Zusammensetzung der Mineralsalzmischungen (1000 g)

Ca ₃ (PO ₄) ₂	457,5 g
CaCl ₂	177,0 g
K ₂ HPO ₄	209,0 g
MgSO ₄ x 7H ₂ O	104,0 g
Fe-Citrat	9,25 g
MnSO ₄ x 4H ₂ O	9,50 g
ZnCO ₃	0,83 g
CuSO ₄ x 5H ₂ O	0,40 g
KJ	0,82 g
NaCl bzw. Hostalen ¹⁾	31,50 g

- 1) Für die Versuche mit verschiedenen Natriumdiäten wurde NaCl durch Hostalen ersetzt.

c) Präparieren der Darmsäcke

Den Resorptionsversuchen wurde die in-vitro-Methode von Wilson und Wiseman (130) zugrunde gelegt. Nachdem die Ratten 12 Stunden gefastet hatten, wurden sie mit 0,6 ml Equi-Thesis¹⁾ i.m./ 100 g Körpergewicht narkotisiert. Anschließend wurde ein Darmstück bestimmter Länge herauspräpariert, kurz in kalter Krebs-Henseleit-Lösung abgekühlt und evertiert. An einem Ende wurde das Darmstück dann mit Seide abligiert und mittels einer mit Knopfkanüle versehenen Tuberkulinspritze einheitlich mit 1 ml der Versuchslösung gefüllt und schließlich auch am anderen Ende abligiert. Vom Jejunum und Colon wurden jeweils die proximalen Abschnitte vom Ligamentum duodenocolicum bzw. von der Ileocaecalclappe ab verwendet. Das Ileum wurde von distal nach proximal ebenfalls von der Ileocaecalclappe ab freipräpariert.

d) Inkubationsbedingungen

Die evertierten mit 1 ml Versuchslösung gefüllten Darmsäcke wurden in 100-ml-Erlenmayerkolben, die mit 10 bzw. 20 ml Versuchslösung gefüllt worden waren, inkubiert. Nach einer Begasung von einer Minute mit einem O₂/CO₂-Gemisch (95% O₂, 5% CO₂) wurde der Erlenmayerkolben luftdicht verschlossen und im Wasserbad von 37° C mit einer Schüttelmaschine bei einer Frequenz von 120/Min. geschüttelt. Nach einer Stunde wurde die Inkubation abgebrochen. Die Darmsäcke wurden entleert und die Menge²⁾ des serösen Mediums durch Wiegen ermittelt.

- 1) Jensen-Salsbery Laboratories, Division of Richardson-Merrell, Inc., Kansas City, Mo., USA
- 2) Die Menge des serösen Mediums kann unter unseren Versuchsbedingungen dem Volumen gleich gesetzt werden.

Die Versuchslösung im Darmsack (seröses Medium = s) und im Erlenmeyerkolben (muköses Medium = m) war bei Inkubationsbeginn identisch. Die Glukosekonzentration in dieser Versuchslösung betrug je nach Versuch zu Beginn der Inkubation 16,7 bzw. 27,8 mM, die Leuzinkonzentration 5,0 mM. Die Natriumkonzentration in der als Versuchslösung verwendeten Krebs-Henseleit-Lösung betrug 143,3 mÄq/l, die Chloridkonzentration 128,0 mÄq/l. Vor Versuchsbeginn wurde diese Lösung 10 Minuten lang mit einem O_2/CO_2 -Gemisch (95% O_2 , 5% CO_2) begast und dann auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt.

Tabelle 5:

Zusammensetzung der Krebs-Henseleit-Bikarbonatpufferlösung

1. NaCl-Lösung	0,9%ig	100 Teile
2. KCl-Lösung	1,15%ig	4 Teile
3. $CaCl_2$ -Lösung	0,11 M	3 Teile
4. KH_2PO_4 -Lösung	2,11%ig	1 Teil
5. $MgSO_4 \times 7H_2O$ -Lsg.	3,82%ig	1 Teil
6. $NaHCO_3$ -Lösung ¹⁾	1,3%ig	21 Teile

1) Die $NaHCO_3$ -Lösung wurde eine Stunde mit CO_2 begast.

Daraus errechnet sich folgende Ionenkonzentration pro Liter:

143,3 mÄq Na^+ , 6,0 mÄq K^+ , 2,5 mÄq Ca^{++} , 1,2 mÄq Mg^{++} ,
128,0 mÄq Cl^- , 25,0 mÄq HCO_3^- , 1,2 mÄq $H_2PO_4^-$, 1,2 mÄq SO_4^{--} .

e) Versuchskriterien

Als Parameter für den aktiven intestinalen Natriumtransport sowie für den aktiven Glukose- und Leuzintransport wurde die Konzentrations- und Mengenzunahme¹⁾ (= seröser Transfer) von Natrium, Glukose und Leuzin im serösen Medium der Darmsäcke herangezogen. Auf analoge Weise wurde im Colon auch der Chloridtransport mituntersucht. Die Mengenzunahme im serösen Medium bei diesen Transportprozessen wurde in $\mu\text{Äq}$ bzw. μMol angegeben. Sie wurde sowohl für den ganzen Darmsack als auch für 100 mg Darmtrockengewicht (DTrG) errechnet. Als weitere Transportparameter werden die Konzentrationsdifferenzen zwischen serösem und mukösem Medium (s-m) und die s/m-Konzentrationsgradienten angegeben.

In einer Versuchsserie wurde zusätzlich das "Fassungsvermögen" der NP- und HP-Colonsäcke für Wasser gemessen. Dazu wurden 10 cm lange, an einem Ende abligierte Colonsäcke über die Spitze einer 5-ml-Pipette, die an einem Stativ senkrecht fixiert war, gestülpt. Durch Öffnen des Peleusballes konnte soviel Krebs-Henseleit-Lösung aus der Pipette in den Darmsack abfließen, bis dieser vollständig gefüllt war. An der Pipette konnte das gesuchte Volumen abgelesen werden.

f) Bestimmungsverfahren

aa) Natriumbestimmung

0,1 ml jeder Probe wurde mit 1,0 ml 0,33 M Perchlorsäure enteiweißt. Anschließend wurde 10 Minuten lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde mit Aqua bidest. 1:41 verdünnt, wodurch sich ein Verdünnungsverhältnis von 1:451 zur ursprünglichen Versuchslösung ergab. Die Bestim-

1) $\text{Vol.s} \times \text{Konz.s} - \text{Konz.V} = \mu\text{Mol Substrat/Darmsack}$
s=seröses Medium, V=Versuchslösung

mung der Natriumkonzentration erfolgte im Eppendorf-Flammenphotometer. Auch die Diäten wurden auf ihren Natriumgehalt analysiert (Doppelbestimmungen). Dabei wurde folgende Methode angewandt: Jeweils 20 g Futter wurden über Nacht bei 550°C im Muffelofen verascht; die Gesamtasche wurde gewogen. Davon wurden etwa 200 mg entnommen und mit 50 ml einer 5 M Salzsäurelösung und einigen Tropfen konzentrierter Salpetersäure in Lösung gebracht. Diese Lösung wurde danach im Sandbad eingedampft. Der Rückstand wurde abermals mit 5 M Salzsäure gelöst und in einen 100 ml Meßkolben abfiltriert. Das Becherglas mit dem eingedampften Rückstand wurde mehrmals mit Salzsäure nachgespült, mit welcher das Kölbchen auf 100 ml aufgefüllt wurde. Auch in dieser Lösung, die nach Bedarf mit Aqua bidest. weiter verdünnt wurde, wurde Natrium flammenphotometrisch bestimmt.

bb) Chloridbestimmung

Für die Untersuchungen des Chloridtransports wurde ^{36}Cl (Radiochemical Center, Amersham, England) verwendet. Die ^{36}Cl -Messung erfolgte in einem Flüssigkeitsszintillationspektrometer (Packard). Dazu wurden die Proben mit 0,65 M Perchlorsäure im Verhältnis 1:1 enteiweißt und anschließend zentrifugiert. 0,5 ml des Zentrifugats und 20 ml Bray-Szintillarlösung wurden jeweils in ein Zählfläschchen pipettiert. Die Aktivität der Proben wurde 10 Minuten gemessen. Aus der Aktivität konnte die Cl-Konzentration errechnet werden.

cc) Leuzinbestimmung

Der L-Leuzintransport wurde mittels ^{14}C -markiertem L-Leuzin (Radiochemical Center, Amersham) gemessen. Die Vorbereitung der Proben und die Aktivitätsmessungen erfolgten analog zur Chloridbestimmung.

dd) Glukosebestimmung

Die Glukosekonzentration wurde mit der Testkombination TCM (Glukoseoxydase-Methode) der Fa. Boehringer GmbH Mannheim photometrisch (546 nm) bestimmt. Ähnlich wie bei der Natriumbestimmung wurden die Proben im Verhältnis 1:11 mit 0,33 M Perchlorsäure enteiweißt und 10 Minuten lang zentrifugiert. Vom Zentrifugat wurden je nach der zu erwartenden Glukosekonzentration 0,1 bzw. 0,2 ml mit 5,0 ml der frisch hergestellten Testlösung gemischt. Die Reaktion wurde nach 35 Minuten mit 5,0 ml einer 25%igen Schwefelsäure gestoppt.

g) Statistik

Bei den vorliegenden Ergebnissen sind jeweils die Mittelwerte und ihre Standardabweichung angegeben. Mit Hilfe des zweiseitigen t-Testes nach Student (117) wurden die Gruppenunterschiede auf ihre Signifikanz geprüft. Für die Beziehung zwischen dem Volumen des serösen Mediums und dem Natrium- bzw. Chloridtransfer wurde der Pearson-Bravais'sche Korrelationskoeffizient r und die lineare Regressionsfunktion $y = A + Bx$ errechnet.

2. Ergebnisse

a) Untersuchungen zum L-Leuzin-, D-Glukose- und Natriumtransport an evertierten Jejunal- und Ilealsäcken nach Adaptation der Ratten an NNa- und HNa-Diäten

Am Dünndarm wurde zunächst nur der Transport von D-Glukose und L-Leuzin untersucht. Es sollte geprüft werden, ob die natriumabhängigen intestinalen Transportmechanismen für Glukose und Aminosäuren durch natriumarme Ernährung verändert werden.

Wie die Tabellen 6 und 7 zeigen, hat zwar bei beiden Gruppen ein aktiver Transport von Glukose und Leuzin stattgefunden, der sich deutlich im s/m-Konzentrationsgradienten zwischen dem mukösen (m) und serösen (s) Medium und in der Mengenzunahme von Glukose und Leuzin im serösen Medium (= seröser Transfer) widerspiegelt, signifikante Gruppenunterschiede waren jedoch weder für den Glukose- noch für den Leuzintransport zu verzeichnen. Das relativ geringe Volumen des serösen Mediums bei Abwesenheit von Glukose im Inkubationsmedium spricht für eine gewisse Abhängigkeit des intestinalen Wassertransports von Glukose.

Wenn auch das Volumen des serösen Mediums während der Inkubation bei den Leuzintransport-Studien scheinbar abgenommen hat, darf daraus nicht geschlossen werden, daß Flüssigkeit in das muköse Medium abgewandert ist. Während der Inkubation wird nämlich Flüssigkeit in der Darmwand akkumuliert (85-89).

Für die Versuche zum Natriumtransport, deren Ergebnisse die Tabellen 8-10 enthalten, wurde das Volumen des mukösen Mediums auf 10 ml reduziert und die Glukosekonzentration in der Versuchslösung auf 27,8 mM erhöht. Durch das

Tabelle 6:

Glukosetransport evertierter Dünndarmsäcke

Proximales Jejunum: 8 cm

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 20 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 16,7 mM

Gruppe	NNa ³⁾ (n=4)	HNa ⁴⁾ (n=4)
Darmentrockengewicht (mg)	103 $\pm$ 4	98 $\pm$ 8
Seröses Medium (ml)	1,25 $\pm$ 0,15	1,20 $\pm$ 0,10
Glukosekonz. s ¹⁾ (mM)	22,7 $\pm$ 1,3	22,3 $\pm$ 2,4
Glukosekonz. m ²⁾ (mM)	9,5 $\pm$ 0,4	9,9 $\pm$ 0,5
Konz. Diff. s-m (mM)	13,2 $\pm$ 1,5	12,4 $\pm$ 2,8
Konz. Gradient s/m	2,4 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,4
Seröser Glukosetransfer (μ M/Darmsack)	14,5 $\pm$ 3,6	12,9 $\pm$ 5,6

1) s = seröses Medium

2) m = muköses Medium

3) NNa = Niedrignatriumdiät (0,013% Natrium)

4) HNa = Hochnatriumdiät (0,8% Natrium)

Tabelle 7:

L-Leuzintransport evertierter Dünndarmsäcke

Proximales Jejunum: 8 cm

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 20 ml

L-Leuzinkonzentration der Versuchslösung = 5 mM

Gruppe	NNa (n=4)	HNa (n=4)
Darmtrockengewicht (mg)	74 $\pm$ 13	75 $\pm$ 4
Seröses Medium (ml)	0,90 $\pm$ 0,01	0,90 $\pm$ 0,02
Leuzinkonz. s (mM)	9,7 $\pm$ 1,3	10,5 $\pm$ 1,7
Leuzinkonz. m (mM)	4,9 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,0
Konz. Diff. s-m (mM)	4,8 $\pm$ 1,3	5,7 $\pm$ 1,7
Konz. Gradient s/m	2,0 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3
Seröser Leuzintransfer (μ M/Darmsack)	3,7 $\pm$ 1,2	4,4 $\pm$ 1,6

kleinere Volumen des mukösen Mediums sollten eventuelle Konzentrationsunterschiede von Natrium zwischen dem serösen und mukösen Medium deutlicher in Erscheinung treten. Wie aus den Ergebnissen am Jejunum (Tab.8) hervorgeht, war die Natriumkonzentration nach der Inkubation im serösen Medium geringer als im mukösen Medium. Das würde bedeuten, daß der Flüssigkeitstransport nicht unter isoionischen Verhältnissen erfolgt ist. Die isoosmotischen Bedingungen dürften dennoch gegeben sein, sei es, daß hier noch andere Ionen, oder die hohe Glukosekonzentration im serösen Medium eine Rolle spielen. Auffällig ist auch das große Volumen des serösen Mediums bei beiden Gruppen. Dies trifft vor allem für das Jejunum zu. In Abb.1 ist der seröse Natriumtransfer¹⁾ gegen das Volumen des serösen Mediums bei den Jejunalensäcken aufgetragen. Es zeigt sich, daß zwischen beiden Größen eine enge Beziehung besteht.

Die Tabellen 9 und 10 geben die Transportwerte für Natrium, Leuzin und Wasser am evertierten Ileum wieder. Die den Werten der Tabelle 9 zugrundeliegenden Versuche wurden an 15 cm langen Darmsäcken durchgeführt, die aufgrund des kurzen Ileums bei der Ratte zu einem Teil das distale Jejunum mit einschlossen. Daraus dürfte auch der größere Flüssigkeitstransport (= Volumenzunahme des serösen Mediums) gegenüber Tabelle 10 resultieren. Die in Tabelle 10 zusammengestellten Ergebnisse stammen aus Versuchen, die an 8 cm langen Ilealsäcken durchgeführt wurden. Für diese Versuche ergab sich für Natrium ein s/m-Konzentrationsgradient > 1 . Einerseits dürfte durch die pralle Füllung der Darmsäcke der Flüssigkeitstransport durch

1) = Mengenzunahme an Natrium im serösen Kompartiment der Darmsäcke während der Inkubation

Tabelle 8:

Glukose- und Natriumtransfer evertierter Dünndarmsäcke

Proximales Jejunum: 15 cm

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

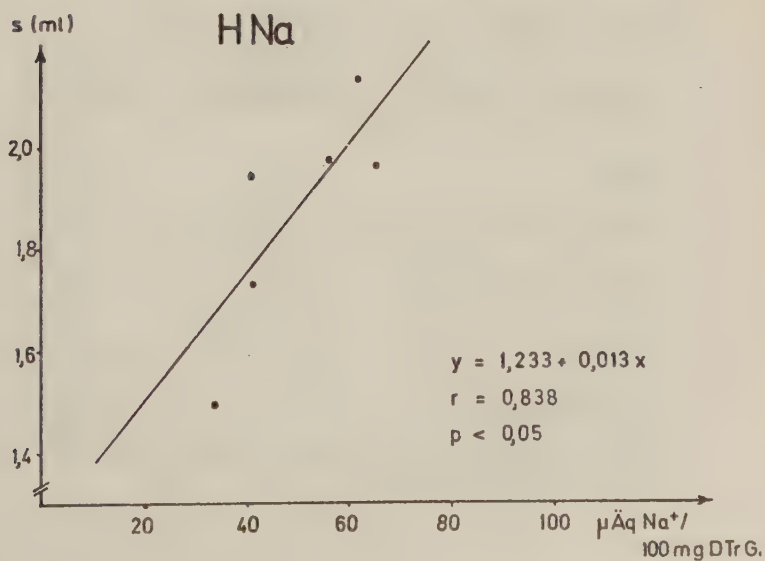
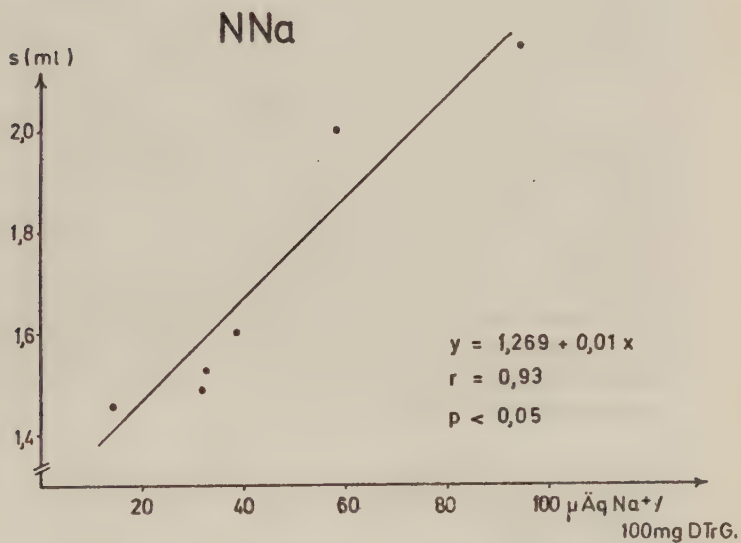
Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 27,8 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Gruppe	NNa (n=6)	HNa (n=6)
Glukosetransport:		
Darmtrockengewicht (mg)	211 $\pm$ 39	205 $\pm$ 19
Seröses Medium (ml)	1,72 $\pm$ 0,31	1,87 $\pm$ 0,23
Glukosekonz. s (mM)	30,3 $\pm$ 3,3	31,8 $\pm$ 4,6
Glukosekonz. m (mM)	9,0 $\pm$ 2,4	8,8 $\pm$ 1,3
Konz. Diff. s-m (mM)	21,3 $\pm$ 4,5	23,0 $\pm$ 4,9
Konz. Gradient s/m	3,6 $\pm$ 1,0	3,7 $\pm$ 0,9
Seröser Glukosetransfer (μ M/Darmsack)	28,3 $\pm$ 8,7	31,7 $\pm$ 9,2
Natriumkonzentration:		
Natriumkonz. s (mÄq/l)	135,8 $\pm$ 6,3	131,1 $\pm$ 6,2
Natriumkonz. m (mÄq/l)	145,9 $\pm$ 6,2	140,7 $\pm$ 5,0
Konz. Gradient s/m	0,93 $\pm$ 0,1	0,93 $\pm$ 0,1

Abb.1 Beziehungen zwischen Natrium- und Wasser-transport am Jejunum. (15 cm)



die hydrostatischen Kräfte im Darmsack negativ beeinflußt worden sein, andererseits wird angenommen, daß die passive Rückdiffusion im Ileum nicht so schnell erfolgt wie im Jejunum. Dadurch scheint der Transport gegen ein Konzentrationsgefälle für Natrium im Ileum effektiver zu sein als im Jejunum. Wie die Abbildungen 2 und 3 zeigen, hat sich auch für die Versuche am Ileum eine lineare Beziehung zwischen Natrium- und Wassertransport aufstellen lassen. Da im Falle des 8 cm langen Ileums dem Natrium beim Transport nur wenig Wasser gefolgt ist, weist diese Gerade eine geringere Steigung auf als jene in Abb.1 und 2. Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen (NNa - HNa) traten auch unter den genannten Bedingungen nicht auf. Auch für den L-Leuzintransport, der in diesen Versuchen ebenfalls mituntersucht wurde, ergaben sich keine Gruppenunterschiede.

Tabelle 9: Natriumtransport am evertierten Ileum

Ileum: 15 cm

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 27,8 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Gruppe	NNa (n=6)	HNa (n=6)
Darmtrockengewicht (mg)	225 $\pm$ 32	224 $\pm$ 50
Seröses Medium (ml)	1,38 $\pm$ 0,12	1,34 $\pm$ 0,07
Natriumkonz. s (mÄq/l)	133,8 $\pm$ 7,2	131,9 $\pm$ 12,5
Natriumkonz. m (mÄq/l)	132,8 $\pm$ 9,1	139,8 $\pm$ 11,6
Konz. Gradient s/m	1,01 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 0,10

Abb.2 Beziehungen zwischen Natrium-und Wasser-transport, am Ileum. (15 cm)

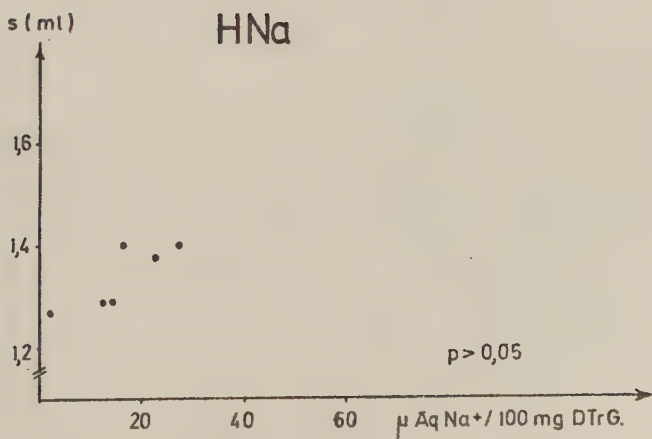
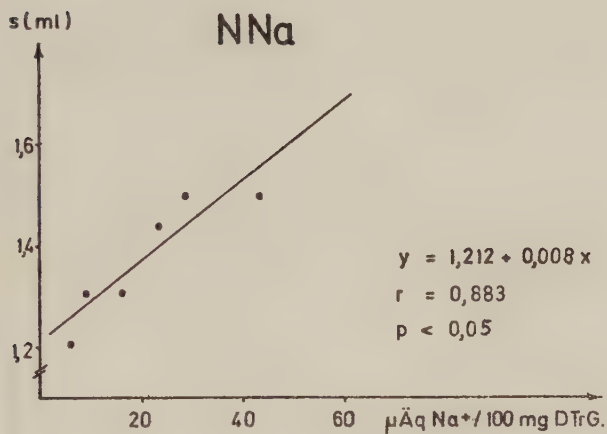


Tabelle 10:

L-Leuzin- und Natriumtransfer am evertierten Ileum

Ileum: 8 cm

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 27,8 mM

L-Leuzinkonzentration der Versuchslösung = 5 mM

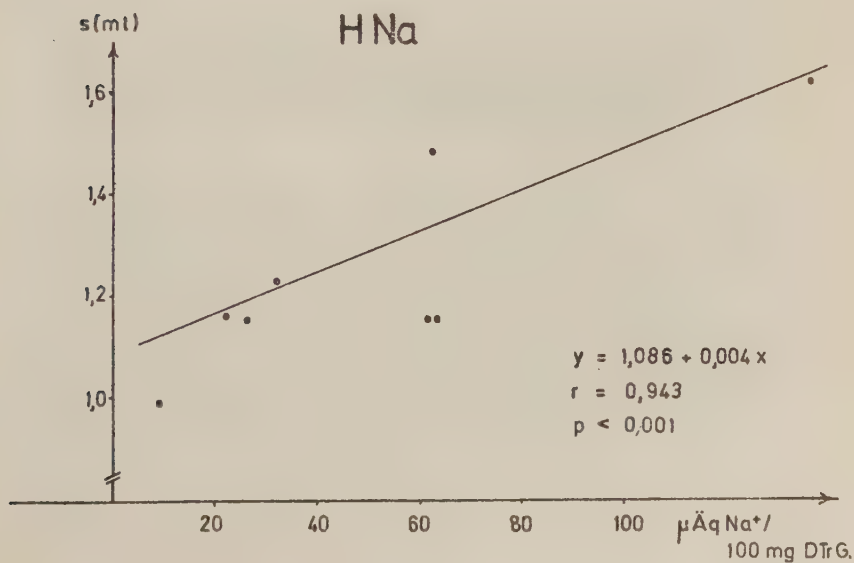
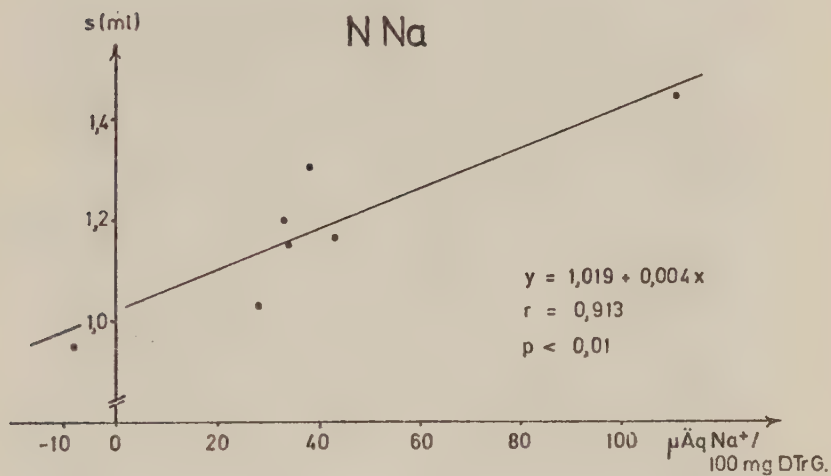
Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mM/l

Gruppe	NNa (n=7)	HNa (n=7)
<u>Leuzinkonzentration:</u>		
Darmtrockengewicht (mg)	97 $\pm$ 31	103 $\pm$ 17
Seröses Medium (ml)	1,18 $\pm$ 0,16	1,30 $\pm$ 0,22
Leuzinkonz. s (mM)	9,3 $\pm$ 1,0	9,7 $\pm$ 1,3
Leuzinkonz. m (mM)	3,8 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,5
Konz. Diff. s-m (mM)	5,5 $\pm$ 1,4	6,1 $\pm$ 1,8
Konz. Gradient s/m	2,49 $\pm$ 0,47	2,74 $\pm$ 0,71
Seröser Leuzintransfer (μ M/Darmsack)	6,0 $\pm$ 2,6	7,8 $\pm$ 3,7

Natriumkonzentration:

Natriumkonz. s (mM/l)	151,5 $\pm$ 5,8	147,0 $\pm$ 5,3
Natriumkonz. m (mM/l)	133,1 $\pm$ 3,0	134,5 $\pm$ 3,3
Konz. Diff. s-m (mM/l)	18,4 $\pm$ 7,8	12,5 $\pm$ 5,2
Konz. Gradient s/m	1,14 $\pm$ 0,06	1,10 $\pm$ 0,04

Abb. 3 Beziehungen zwischen Natrium- und Wassertransport am Ileum. (8 cm)



b) Versuche zum Natriumtransport an evertierten Colonsäcken nach Adaptation der Versuchstiere an NNa- und HNa-Diäten

Entgegen den negativen Befunden an umgestülpten Dünndarmsäcken ergaben sich bei den umgestülpten Colonsäcken bei der Gruppe NNa im Vergleich zur Gruppe HNa für alle Na-Transport-Parameter signifikant höhere Werte (Tab.11). Außerdem fallen die im Vergleich zum Dünndarm relativ hohen s/m-Konzentrationsgradienten auf. Dennoch besteht ähnlich wie im Dünndarm zwischen Natrium- und Wassertransport eine enge Korrelation. Dies geht aus Abb.4 hervor, in der die Werte für den Natriumtransport gegen das seröse Volumen aufgetragen sind. Etwas störend bei den Ergebnissen wirkt die geringe Menge des serösen Mediums nach Beendigung der Inkubation. Die Ursache dafür dürfte in der Verwendung relativ kurzer Darmsäcke (6-8 cm) zu suchen sein, deren Länge etwas variiert wurde, um mit 1 ml Versuchslösung einen möglichst konstanten Füllungszustand zu erreichen. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß Na-Depletion die Resorption von Natrium im Colon stimuliert.

c) Versuche zum Na-, Cl- und Wassertransport an evertierten Colonsäcken nach Adaptation der Versuchstiere an NP- und HP-Diäten

Diese Versuchsserie wurde, wenn nicht anders angegeben, mit 10 cm langen Colonsäcken durchgeführt. Vorher waren die Ratten etwa zwei Wochen lang an eine Niedrigprotein- (= 11% Protein) bzw. Hochproteindiät (= 73,5% Protein) adaptiert worden. In einer Versuchsserie wurde ad libitum gefüttert. In einer weiteren Versuchsserie wurde, da proteinreiche Ernährung zu einer Verzehrsdepression führt (101), pair feeding vorgenommen. In diesem Fall wurde

Tabelle 11:

Natriumtransport evertierter Colonsäcke

Colon ascendens: 6-8 cm

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

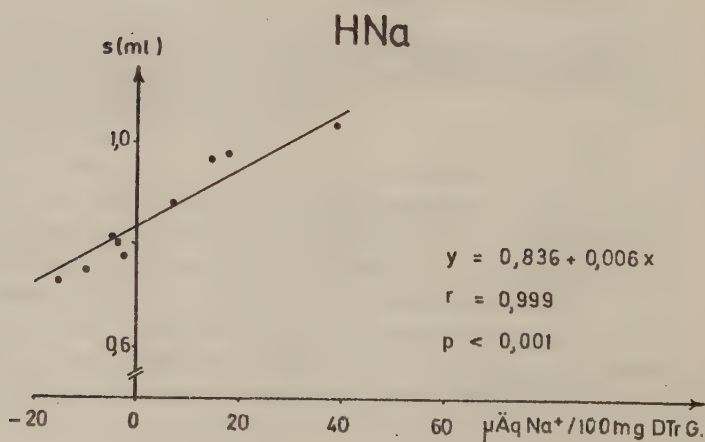
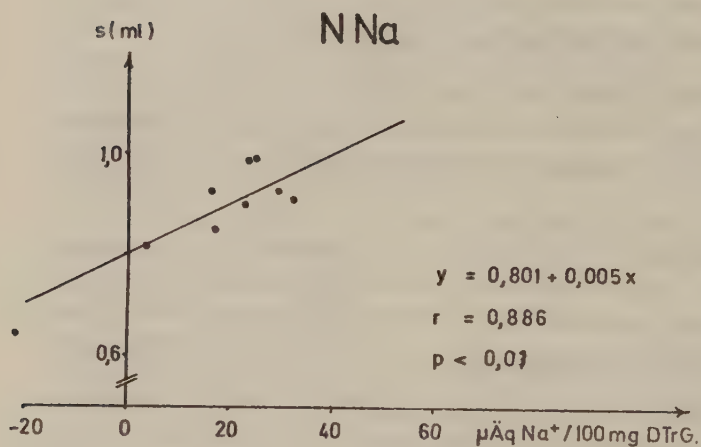
Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 27,8 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Gruppe	NNa (n=9)	HNa (n=9)
Darmtrockengewicht (mg)	125 $\pm$ 21	119 $\pm$ 25
Seröses Medium s (ml)	0,89 $\pm$ 0,11	0,86 $\pm$ 0,11
Natriumkonz. s (mÄq/l)	183,6 $\pm$ 5,5	170,7 $\pm$ 4,9
	p < 0,01	
Natriumkonz. m (mÄq/l)	132,4 $\pm$ 1,6	133,4 $\pm$ 2,3
Konz. Diff. s-m (mÄq/l)	51,2 $\pm$ 5,2	37,3 $\pm$ 6,7
	p < 0,001	
Konz. Gradient s/m	1,38 $\pm$ 0,04	1,28 $\pm$ 0,06
	p < 0,01	

Abb.4 Beziehungen zwischen Natrium- und Wasser-
transport am Colon. (6-8 cm)



auch die tägliche Wasseraufnahme gemessen. Sie betrug bei Gruppe NP 27,5 ml, bei Gruppe HP 55,4 ml. Unter den genannten Voraussetzungen wurden die Wasserresorption und der Natriumtransport untersucht; auch der Chloridtransport wurde in einer Versuchsserie in die Untersuchungen miteinbezogen. Die Versuchslösung enthielt in jedem Fall 16,7 mM Glukose, deren Konzentrationsänderung nicht in allen Versuchen gemessen wurde, da im Colon kein aktiver Transport von Glukose erwartet wird. Teilweise enthielt die Versuchslösung auch L-Leuzin (5 mM).

Wie aus den Tabellen 12 und 13 hervorgeht, ist die Konzentrationsdifferenz und der damit verbundene Gradient für Natrium zwischen serösem und mukösem Medium für die Gruppe NP größer als für die Gruppe HP. Dieser Gruppenunterschied dürfte auf einem Verdünnungseffekt beruhen, da das seröse Volumen der HP-Colonsäcke nach der Inkubation signifikant größer war als das der NP-Colonsäcke (s.a. Abb.5). Trotz der geringeren Konzentrationszunahme für Natrium transportierten die HP-Colonsäcke aufgrund des größeren serösen Volumens insgesamt mehr Natrium als die NP-Colonsäcke (Tab.12 und 13). Die Abb. 7 und 8 zeigen ferner, daß zwischen dem Volumen des serösen Mediums und dem serösen Natriumtransfer eine enge Beziehung besteht. Ein Vergleich der Tabellen 12 und 13 zeigt, daß das nach der Inkubation ermittelte Volumen des serösen Mediums von der Länge der Darmsäcke abhängig ist.

In den Tabellen 14 und 15 und in der Abbildung 6 werden analoge Ergebnisse wiedergegeben, die unter pair-feeding-Bedingungen gewonnen wurden. Ein Vergleich der Gruppe NP mit der Gruppe HP ergibt auch hier, daß die Natriumkonzentration im serösen Medium und der Wassertransport

Abb. 5 Volumenzunahme sowie Natrium-Konzentrationszunahme des serösen Mediums evertierter NP- und HP-Colonsäcke.

Fütterung : ad libitum

Inkubationszeit : 1 Std

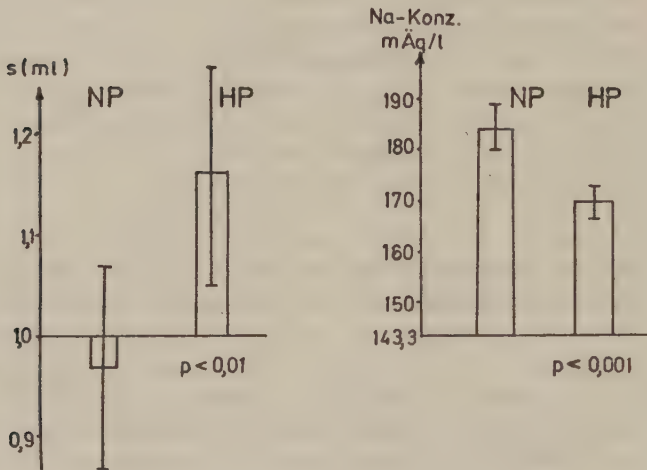


Abb. 6 Volumenzunahme sowie Na- und Cl-Konzentration des serösen Mediums evertierter NP- und HP-Colonsäcke.

pair-feeding - Versuch

Inkubationszeit : 1 Std

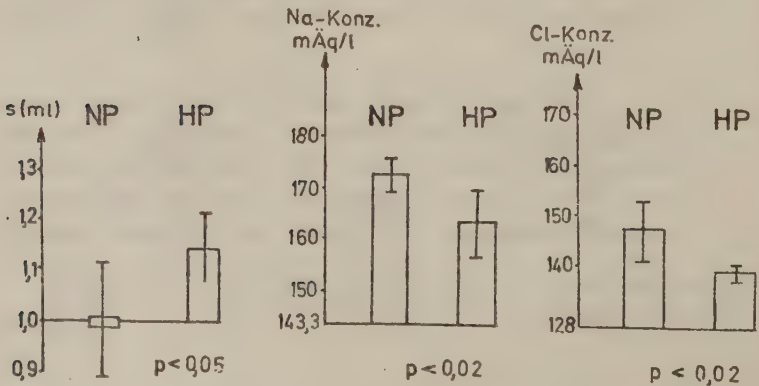


Tabelle 12:

Volumen des serösen Mediums sowie Natriumtransport
evertierter NP- und HP-Colonsäcke

Colon ascendens: 7 cm

Futterraufnahme: ad libitum

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 16,7 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Gruppe	NP (n=12)	HP (n=12)
Darmtrockengewicht (mg)	102 $\pm$ 23	93 $\pm$ 17
Seröses Medium s (ml)	0,88 $\pm$ 0,11	0,98 $\pm$ 0,09
	p < 0,05	
Natriumkonz. s (mÄq/l)	181,7 $\pm$ 6,4	175,0 $\pm$ 5,1
	p < 0,05	
Natriumkonz. m (mÄq/l)	140,4 $\pm$ 2,3	140,5 $\pm$ 2,8
Konz. Diff. s-m (mÄq/l)	41,3 $\pm$ 7,4	34,5 $\pm$ 6,3
	p < 0,05	
Konz. Gradient s/m	1,30 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,05
Seröser Natriumtransfer (μ Äq/Darmsack)	16,8 $\pm$ 24,2	27,6 $\pm$ 16,2

Abb. 7 Beziehungen zwischen Natrium- und Wassertransport am Colon. (7cm)

Fütterung: ad libitum

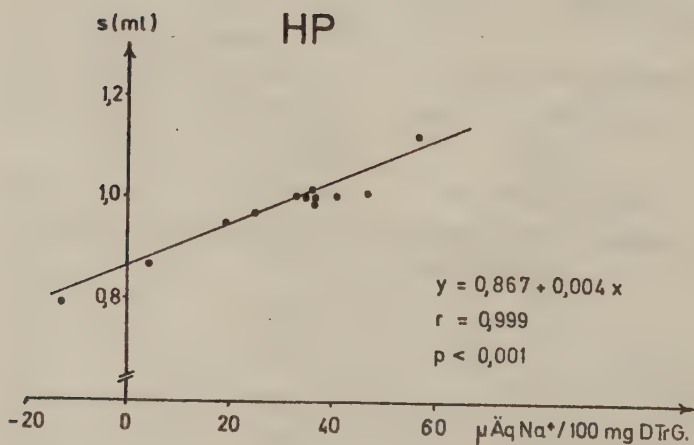
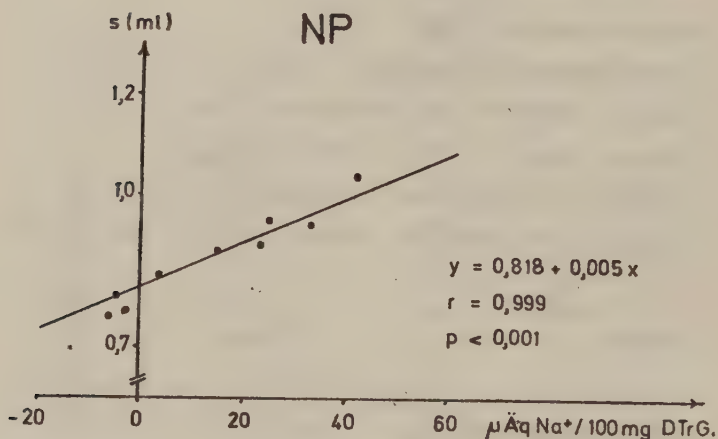


Tabelle 13:

Volumen des serösen Mediums sowie Natriumtransport
evertierter NP- und HP-Colonsäcke

Colon ascendens: 10 cm

Futteraufnahme: ad libitum

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

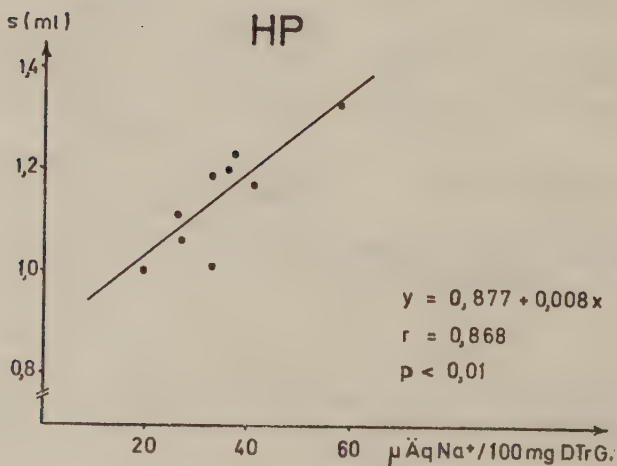
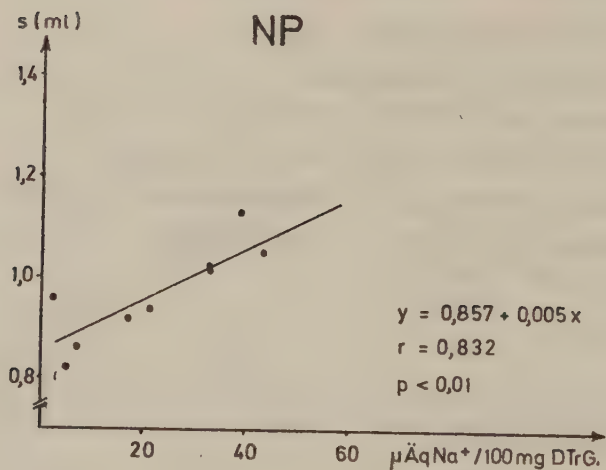
Glukosekonzentration der Versuchslösung = 16,7 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Gruppe	NP (n=9)	HP (n=9)
Darmtrockengewicht (mg)	144 $\pm$ 19	145 $\pm$ 18
Seröses Medium s (ml)	0,97 $\pm$ 0,10	1,15 $\pm$ 0,10
	p < 0,01	
Natriumkonz. s (mÄq/l)	181,8 $\pm$ 4,5	168,5 $\pm$ 3,1
	p < 0,001	
Natriumkonz. m (mÄq/l)	138,9 $\pm$ 2,5	139,0 $\pm$ 2,5
Konz. Diff. s-m (mÄq/l)	42,9 $\pm$ 5,3	29,5 $\pm$ 3,9
	p < 0,001	
Konz. Gradient s/m	1,31 $\pm$ 0,04	1,21 $\pm$ 0,03
	p < 0,001	
Seröser Natriumtransfer (μ Äq/Darmsack)	32,3 $\pm$ 18,6	49,9 $\pm$ 14,7

Abb.8 Beziehung zwischen Natrium- und Wassertransport am Colon. (10 cm)

Fütterung: ad libitum



in umgekehrtem Verhältnis zueinander stehen (Abb.6). Es hat sich damit herausgestellt, daß der Fütterungsmodus (pair feeding gegenüber ad-libitum-Fütterung) auf die Ergebnisse keinen Einfluß hat. Die Ergebnisse in Tabelle 14 weisen hinsichtlich der Volumenänderung des serösen Mediums nicht die deutlichen Gruppenunterschiede auf wie die in Tabelle 15 aufgeführten Ergebnisse. Dabei dürfte sich das geringe Volumen des mukösen Mediums (5 ml) negativ ausgewirkt haben. In Abb.9 und 10 sind die Einzelwerte des Natriumtransfers und das Volumen des serösen Mediums jeweils einander gegenüber gestellt. Dabei ergab sich lediglich für Abb.9 eine gesicherte positive Beziehung zwischen beiden Größen. In diesen Versuchen wurde auch die Glukosekonzentration des serösen und mukösen Mediums bestimmt (Tab.14 und 15).

Weil mit dem Natriumtransport der Transport von Chlorid eng gekoppelt ist, wurde in dieser Versuchsserie auch der Chloridtransport mituntersucht (Tab.15b). Die Chloridkonzentrationen verhalten sich nahezu proportional zu denen von Natrium. Analoges gilt für die s/m-Konzentrationsgradienten, die allerdings für Chlorid generell etwas niedriger waren als für Natrium. Die Gruppenunterschiede erweisen sich ebenso wie für Natrium als signifikant. In Abb.11 ist der seröse Chloridtransfer gegen das Volumen des serösen Mediums aufgetragen. Eine gesicherte positive Korrelation geht daraus nicht hervor. Zwischen dem Natrium- und Chloridtransfer jedoch wurde, wie aus Abb.12 zu ersehen ist, teilweise eine positive Beziehung ermittelt.

Um eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch Gruppenunterschiede im Wassergehalt der Darmwand auszuschließen, war in Vorversuchen der Wassergehalt des Colons

Tabelle 14:

Volumen des serösen Mediums sowie Natriumtransport
evertierter NP- und HP-Colonsäcke

Colon ascendens: 10 cm

Pair-feeding-Versuch

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 5 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 16,7 mM

Leuzinkonzentration der Versuchslösung = 5 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Gruppe	NP (n=6)	HP (n=6)
Darmtrockengewicht (mg)	155 $\pm$ 19	149 $\pm$ 27
Seröses Medium s (ml)	1,02 $\pm$ 0,07	1,05 $\pm$ 0,09
Natriumkonz. s (mÄq/l)	171,1 $\pm$ 3,7	164,0 $\pm$ 6,7
Natriumkonz. m (mÄq/l)	126,3 $\pm$ 1,8	127,1 $\pm$ 2,6
Konz. Diff. s-m (mÄq/l)	44,8 $\pm$ 3,2	36,9 $\pm$ 7,3
Konz. Gradient s/m	1,36 $\pm$ 0,03	1,29 $\pm$ 0,07
Seröser Natriumtransfer (μ Äq/Darmsack)	30,4 $\pm$ 10,4	28,0 $\pm$ 8,9
Glukosekonz. s (mM)	5,5 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 0,7
Glukosekonz. m (mM)	18,7 $\pm$ 0,7	19,0 $\pm$ 0,7
Leuzinkonz. s (mM)	2,6 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,2
Leuzinkonz. m (mM)	5,9 $\pm$ 0,2	6,1 $\pm$ 0,2

Abb.9 Beziehung zwischen Natrium-und Wasser-transport am Colon. (10cm, vgl. Tab.14)

pair-feeding-Versuch

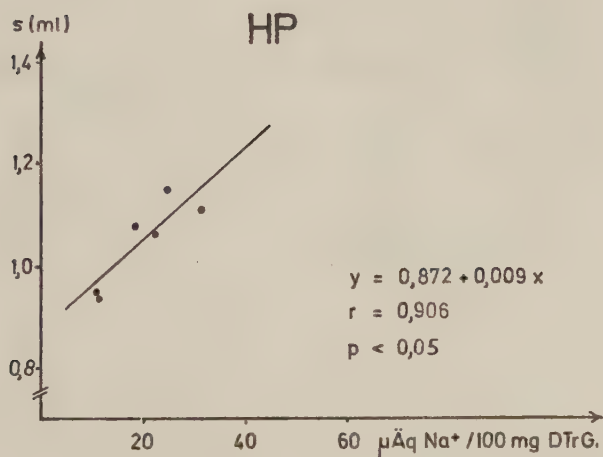
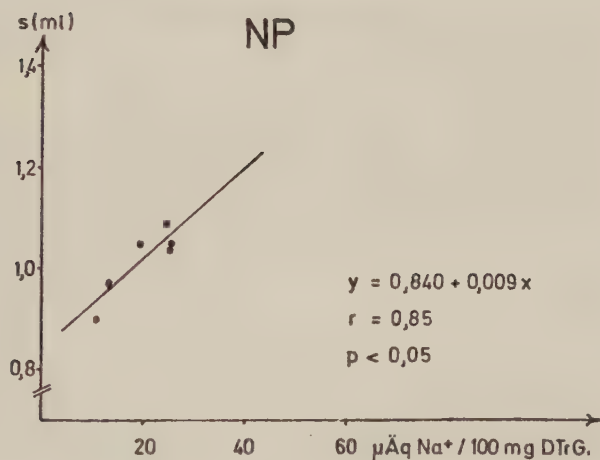


Tabelle 15a:

Volumen des serösen Mediums sowie Natriumtransport
eventierter NP- und HP-Colonsäcke

Colon ascendens: 10 cm

Pair-feeding-Versuch

Seröses Medium vor der Inkubation = 1 ml

Muköses Medium vor der Inkubation = 10 ml

Glukosekonzentration der Versuchslösung = 16,7 mM

Natriumkonzentration der Versuchslösung = 143,3 mÄq/l

Chloridkonzentration der Versuchslösung = 128 mÄq/l

Gruppe	NP (n=6)	HP (n=6)
Darmtrockengewicht (mg)	129 $\pm$ 33	152 $\pm$ 30
Seröses Medium s (ml)	1,00 $\pm$ 0,12	1,17 $\pm$ 0,08
	p < 0,05	
Natriumkonz. s (mÄq/l)	177,1 $\pm$ 2,7	166,5 $\pm$ 7,7
	p < 0,05	
Natriumkonz. m (mÄq/l)	139,2 $\pm$ 3,7	134,3 $\pm$ 1,7
Konz. Diff. s-m (mÄq/l)	44,2 $\pm$ 4,3	32,2 $\pm$ 8,0
	p < 0,05	
Konz. Gradient s/m	1,33 $\pm$ 0,04	1,24 $\pm$ 0,06
	p < 0,05	
Seröser Natriumtransfer (μ Äq/Darmsack)	33,4 $\pm$ 19,3	50,8 $\pm$ 8,9

Tabelle 15b:

Chloridtransport evertierter NP- und HP-Colonsäcke

Die Versuchsbedingungen sind in Tabelle 15a wiedergegeben.

Gruppe	NP (n=6)	HP (n=6)
Darmtrockengewicht (mg)	129 $\pm$ 33	152 $\pm$ 30
Seröses Medium s (ml)	1,00 $\pm$ 0,12	1,17 $\pm$ 0,08
	p < 0,05	
Chloridkonz. s (mÄq/l)	150,6 $\pm$ 6,8	140,9 $\pm$ 1,8
	p < 0,05	
Chloridkonz. m (mÄq/l)	117,5 $\pm$ 2,0	116,7 $\pm$ 1,1
Konz. Diff. s-m (mÄq/l)	33,1 $\pm$ 6,9	24,2 $\pm$ 0,8
	p < 0,05	
Konz. Gradient s/m	1,28 $\pm$ 0,06	1,21 $\pm$ 0,01
	p < 0,05	
Seröser Chloridtransfer (μ Äq/Darmsack)	24,6 $\pm$ 16,7	38,9 $\pm$ 11,8
Glukosekonz. s (mM)	6,2 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 0,6
Glukosekonz. m (mM)	17,5 $\pm$ 0,3	18,1 $\pm$ 0,3

Abb. 10 Beziehung zwischen Natrium- und Wasser-
transport am Colon. (10 cm, vgl. Tab. 15)

pair - feeding - Versuch

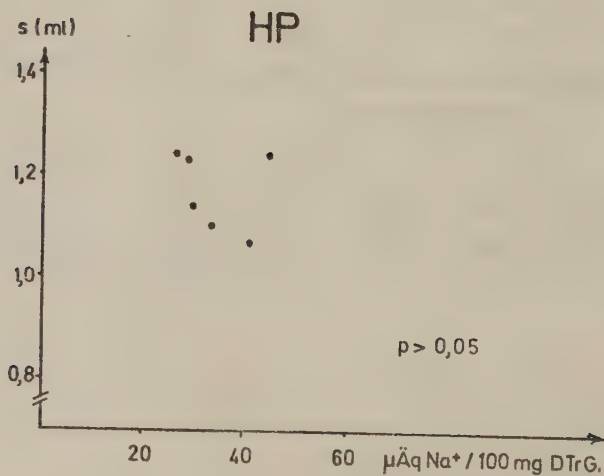
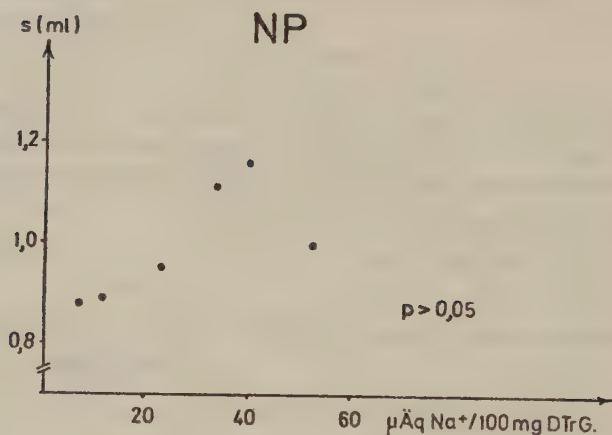


Abb.11 Beziehungen zwischen Chlorid- und Wasser-transport am Colon. (vgl. Tab.15)

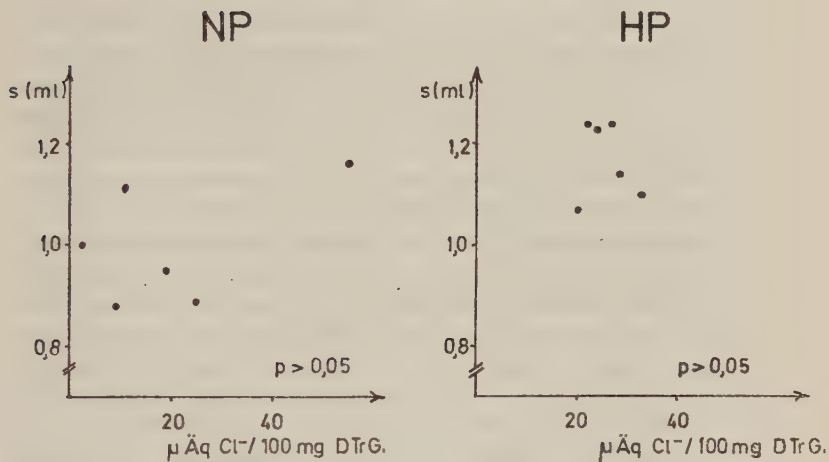
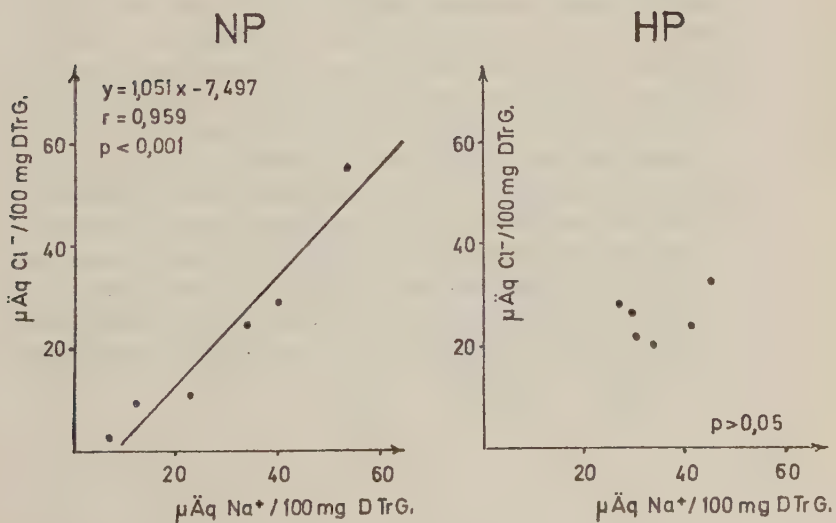


Abb.12 Beziehungen zwischen Natrium- und Chlorid-transport am Colon. (vgl. Tab.15)



(10 cm) vor und nach der Inkubation bestimmt worden. Vor der Inkubation betrug der Wassergehalt des Colons bei der Gruppe NP 74,6%, bei der Gruppe HP 76,8%. Nach der Inkubation lagen die entsprechenden Werte bei 88,3% bzw. 89,3%. Auch die Darmtrockengewichte beider Gruppen waren mit 144 mg bzw. 145 mg nahezu identisch. Damit ist eine Verfälschung der Ergebnisse durch Differenzen im Wassergehalt der Därme ausgeschlossen. Zusätzlich wurde das "Fassungsvermögen" der evertierten Darmsäcke an 10 cm langen Colonabschnitten untersucht. Da die Mittelwerte ($n=6$) mit 1,44 ml bzw. 1,43 ml für die Gruppen NP und HP gleich groß waren, konnte eine weitere Fehlerquelle ausgeschlossen werden.

In Tab.14 und 15b werden auch die Veränderungen der Glukose- und Leuzinkonzentration im serösen und mukösen Medium angegeben. Als Vertreter metabolisierbarer Zucker war Glukose in allen Versuchen in einer Konzentration von 16,7 mM in der Versuchslösung enthalten. Sowohl für Glukose als auch für Leuzin wurde im mukösen Medium eine Konzentrationssteigerung beobachtet. Ein aktiver Transport vom serösen ins muköse Kompartiment, d.h. in umgekehrter Richtung als im Dünndarm, wird dabei nicht in Erwägung gezogen. Vielmehr dürfte diese Konzentrationssteigerung im mukösen Medium durch Abwanderung von Flüssigkeit in die Darmwand und in das seröse Medium zustande kommen, während Glukose und Leuzin diesem Transport auch auf passivem Wege nicht folgen können. Deshalb sind wahrscheinlich auch die Glukose- und Leuzinkonzentrationen im mukösen Medium der Gruppe HP etwas größer als bei der Gruppe NP. Umgekehrt läßt sich die Konzentrationsabnahme im serösen Medium durch dessen Volumenzunahme sowie durch den Übertritt von Leuzin und Glukose in die einzelnen nichtepithelialen Schichten der Darmwand erklären. Glukose wird zudem metabolisiert.

IV. DISKUSSION

1. Beeinflussung des intestinalen Natriumtransports durch Natriumdepletion der Versuchstiere

In den beschriebenen Versuchen wurde festgestellt, daß Na-Depletion bei der Ratte eine in vitro an umgestülpten Darmsäcken nachgewiesene Stimulierung des gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgenden Natriumtransports im Colon zur Folge hat. Am isolierten Dünndarm dagegen ergab sich ein Natriumtransport gegen ein Konzentrationsgefälle lediglich im Ileum andeutungsweise, während dies für das Jejunum nicht zutraf. Ein Einfluß der Na-Depletion auf den Natriumtransport des Dünndarms konnte zudem nicht nachgewiesen werden. Auch andere Autoren konnten im Colon von Ratten (18,54) und Hunden (19) nach Na-Depletion eine erhöhte Natriumresorption registrieren. Diese Befunde basieren auf in-vivo-Untersuchungen. Unsere Ergebnisse zeigen somit, daß sich die in vivo zu verzeichnenden Einflüsse einer Natriumdepletion auf den intestinalen Natriumtransport auch an einer in-vitro-Präparation demonstrieren lassen. Damit scheiden mögliche Gruppenunterschiede in der Blutzirkulation des Intestinums als mögliche Faktoren für die bei den Na-depletierten Tieren auftretende beschleunigte Natriumresorption aus.

Im Gegensatz zu unseren Befunden beobachteten Crocker und Munday (36) auch am isolierten Jejunum von Na-depletierten Ratten einen erhöhten Natriumtransport. Diese Ergebnisse konnten jedoch in späteren Untersuchungen, die publiziert wurden, als unsere diesbezüglichen Untersuchungen bereits abgeschlossen waren, nicht reproduziert werden (37).

Da Aldosteron die Natriumrückresorption in der Niere stimuliert (118) und Na-Depletion eine Erhöhung der Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde zur Folge hat (51), ist es naheliegend, die bei Na-Depletion zu beobachtende Aktivierung des Natriumtransports im Colon mit einer gesteigerten Aldosteronsekretion in Zusammenhang zu bringen (36,59,61). Tatsächlich konnte am Dickdarm von Kröten (28,29) und Ratten (59) nach vorausgegangener Aldosteroninjektion eine Stimulierung des Natriumtransports verzeichnet werden. Während Sharp und Leaf (112) auch in vitro nach Zugabe von Aldosteron zum Inkubationsmedium auf der Serosaseite des Darmes einen positiven Effekt auf den intestinalen Natriumtransport erzielten, wurde ein solcher Effekt von Crocker und Munday (36) verneint.

Nach weiteren Untersuchungen von Crocker und Munday (37) scheint Angiotensin II nicht ausschließlich auf dem Umweg über eine Regulierung der Aldosteronsekretion den intestinalen Natriumtransport zu beeinflussen; denn auch die Zufügung von Angiotensin II zum Inkubationsmedium bewirkte in vitro eine Erhöhung des intestinalen Natriumtransports. Möglicherweise ist daher auch Angiotensin am Zustandekommen der von uns beobachteten Effekte direkt beteiligt.

Der Umstand, daß in unseren Untersuchungen im Gegensatz zum Dünndarm im Colon für Natrium ein deutlicher Transport gegen ein Konzentrationsgefälle stattfand, dürfte auf die im Vergleich zum Dünndarm geringere Permeabilität des Dickdarms zurückzuführen sein (2,8,13,45,54,65,73,128).

In den bereits oben zitierten Untersuchungen von Crocker und Munday (36) wurde bei Na-depletierten Ratten auch eine Beschleunigung des Natriumtransports im Jejunum nachgewiesen. Da zwischen dem Natriumtransport und dem Monosaccharid- und Aminosäuretransport im Dünndarm eine

enge Beziehung besteht (4,5,16,17,24,34,40,96,104,109), war von Interesse, ob Na-Depletion auch zu einer Stimulierung des Glukose- und Aminosäuren- (L-Leuzin-) transports führt. Leider konnten die Befunde von Crocker und Munday (36) nicht bestätigt werden, so daß dieses Versuchsziel nicht realisierbar war. Trotzdem wurde der Glukose- und Leuzintransport mituntersucht. Dabei ergab sich, wie aufgrund der angegebenen Umstände nicht anders zu erwarten, kein Gruppenunterschied.

2. Beeinflussung des intestinalen Wassertransports durch proteinreiche Fütterung der Versuchstiere

Proteinreiche Fütterung führt zu einer drastischen Erhöhung der Wasseraufnahme. Es interessierte daher, ob unter diesen Umständen die Wasserresorption im Colon eine Veränderung erfährt. Zur Klärung dieser Frage wurde der Wassertransport an umgestülpten Colonsäcken proteinreich (Gruppe HP) bzw. proteinarm (Gruppe NP) vorgefütterter Ratten geprüft. Da Wasser bei der intestinalen Resorption nach heutiger Auffassung (5,24,42,45, 46,87,98) dem Na und Cl passiv folgt, wurde zusätzlich der Natrium- und Chloridtransport mituntersucht.

Wie den Ergebnissen zu entnehmen ist (Tab.12-15), ergab sich im serösen Medium der HP-Colonsäcke für Na und Cl während der einstündigen Inkubation eine signifikant geringere gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgende Konzentrationszunahme als bei den NP-Colonsäcken. Dieser Gruppenunterschied wird einem Verdünnungseffekt zugeschrieben, da das Volumen des serösen Mediums während der Inkubation bei den HP-Colonsäcken im Vergleich zu den NP-Colonsäcken deutlich zugenommen hat. Gruppenunterschiede im Wassergehalt der Darmwand sowie im "Fassungsvermögen" der Darmsäcke konnten als ursächliche Fak-

toren für das größere Volumen des serösen Mediums bei den HP-Colonsäcken ausgeschlossen werden. Es wird daher angenommen, daß dem Na und Cl beim Transport durch die Darmwand bei Gruppe HP mehr Wasser gefolgt ist als bei Gruppe NF. Dies spricht für eine erhöhte Wasserpermeabilität der Colonmukosa bei Gruppe HP. Bei teleologischer Betrachtung ist es naheliegend, diesen Befund mit der erhöhten Wasseraufnahme der HP-Tiere in Verbindung zu bringen. Dies ist jedoch nur bedingt zulässig, da sich beide Versuchsgruppen außer in der Wasseraufnahme auch in der Proteinaufnahme unterscheiden.

Der schlüssige Beweis, daß sich Veränderungen in der aufgenommenen Wassermenge auf die Wasserpermeabilität der Colonmukosa auswirken, muß daher weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In Versuchen an umgestülpten Darmsäcken wurde untersucht, inwieweit sich eine Natriumdepletion erwachsener Ratten auf den intestinalen Natriumtransport auswirkt. Parallel dazu wurde im Fall des Dünndarms der Transport von D-Glukose und L-Leuzin mituntersucht. Ferner wurde geprüft, ob eine durch proteinreiche Ernährung hervorgerufene erhöhte Wasseraufnahme bei Ratten mit einer Veränderung der Wasserresorption im Colon einhergeht. In diese Versuche wurde auch der Na- und Cl-Transport einbezogen.

Es wurden folgende Befunde erhoben:

1. Ein deutlicher Natriumtransport gegen ein Konzentrationsgefälle konnte lediglich im Colon, nicht dagegen im Jejunum und Ileum nachgewiesen werden.
2. Natriumdepletion führte im Colon zu einer Stimulierung des Natriumtransports. Für das Jejunum und Ileum traf dies nicht zu.
3. Auf den Glukose- und Leuzintransport im Jejunum und Ileum wirkte sich Natriumdepletion nicht aus.
4. Proteinreiche Ernährung hatte eine Erhöhung des Wassertransports im Colon zur Folge.

Aus den Ergebnissen wird gefolgert, daß der intestinale Natriumtransport bei der Ratte durch Natriumdepletion lediglich im Dickdarm eine Stimulierung erfährt. Der gesteigerte Wassertransport im Colon der proteinreich gefütterten Ratten wird mit der erhöhten Wasseraufnahme dieser Tiere in Verbindung gebracht.

V. SUMMARY

It was investigated in adult rats, whether intestinal Na-transport is affected by Na-depletion. The experiments were carried out using everted sacs of small and large intestine. Concomitant to Na-transport transport of D-glucose and L-leucine was also examined in the everted sacs of small intestine. In further experiments it was investigated, whether an increase of water intake of rats caused by protein-rich feeding is associated with an alteration of water transport in the colon. In these experiments Na- and Cl-transport was checked, too.

The following results were obtained:

1. A marked Na-transport against a concentration gradient was found only in the colon, but not in the jejunum and ileum.
2. Na-depletion caused a stimulation of Na-transport in the colon. This was not the case for the jejunum and ileum.
3. Glucose and leucine transport of the jejunum and ileum was not affected by sodium depletion.
4. Feeding a high protein diet resulted in an increase of water transport in the colon.

It is concluded from these results that Na-depletion in the rat stimulates intestinal Na-transport only in the large intestine. The enhanced water transport in the colon of rats fed a high protein diet might be attributed to the increased water intake of these animals.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Anderson, B., H.H. Ussing
Solvent drag on non-elektrolytes during osmotic flow through isolated toad skin and its response to antidiuretic hormone. *Acta Phys. Scand.* 39, 228 (1957)
2. Annegers, J.H., H. Wakefield
Elektrolyte, urea and water movements across canine intestinal mucosa. *Am. J. Phys.* 203, 563 (1962)
3. Aulsebrook, K.A.
Effect of vasopressin on sodium transfer by rat colon in vitro. *Endocrinology* 68, 1063 (1961)
4. Barry, R.J.C., S. Dikstein, J. Matthews, D.H. Smyth
Electrical potentials in the isolated intestine. *J. Phys.* 155, 17P (1961)
5. Barry, R.J.C., S. Dikstein, J. Matthews, D.H. Smyth, E.M. Wright
Electrical potentials associated with intestinal sugar transfer. *J. Phys.* 171, 316 (1964)
6. Barry, R.J.C., J. Eggenton, D.H. Smyth
Sodium pumps in rat small intestine in relation to hexose transfer and metabolism. *J. Phys.* 204, 299 (1969)
7. Barry, R.J.C., J. Eggenton, D.H. Smyth
Relation between sodium concentration, electrical potential and transfer capacity of rat small intestine. *J. Phys.* 192, 647 (1967)
8. Barry, B.A., J. Matthews, D.H. Smyth
Water transfer in different parts of rat intestine. *J. Phys.* 149, 78P (1959)
9. Barry, B.A., J. Matthews, D.H. Smyth
Transfer of glucose and fluid by different parts of the rat intestine. *J. Phys.* 157, 279 (1961)

10. Barry, R.J.C., J. Matthews, D.H. Smyth, E.M. Wright
Potential difference and intestinal trans-
port of solutes and water.
J. Phys. 161, 17P (1968)
11. Barry, R.J.C., D.H. Smyth, E.M. Wright
Short-circuit current and solute transfer
by rat jejunum.
J. Phys. 181, 410 (1965)
12. Barry, R.J.C., D.H. Smyth, E.M. Wright
Short-circuit current and jejunal trans-
fer of fluid and solute in vitro.
J. Phys. 168, 50P (1963)
13. Berger, E.Y., G. Kanzaki, J.M. Steele
Simultaneous flux of potassium into and
out of the intestine of the dog.
Am. J. Phys. 196, 1070 (1959)
14. Berger, Y.E., G.P. Quinn, M.A. Homer
Effekt of deoxycorticosterone on the colon:
Its relation to the action of the cation
exchange resins in man.
Proceed. Soc. exp. Biolog. and Med. 76, 601
(1951)
15. Bihler, J., R.K. Crane
Studies on the mechanism of intestinal ab-
sorption of sugars. 5. The influence of
several cations and anions on the active
transport of sugars in vitro, by various
preparations of hamster small intestine.
Biochim. et Biophys. Acta 59, 78 (1962)
16. Bihler, J., K.A. Hawkins, R.K. Crane
Studies on the mechanism of intestinal ab-
sorption of sugars. 6. The specificity and
other properties of Na-dependent entrance
of sugars into intestinal tissue under an-
aerobic conditions in vitro.
Biochim. et Biophys. Acta 58, 94 (1962)
17. Bosackova, J., R.K. Crane
Studies on the mechanism of the intestinal
absorption of sugars. 8. Cation inhibition
of active sugar transport and Na-Influx
into hamster small intestine in vitro.
9. Intracellular sodium concentrations
and active sugar transport by hamster small
intestine in vitro.
Biochim. et Biophys. Acta 102, 423 (1965)

18. Budolfson, S.V.E.
The absorption of sodium chloride in the colon and the distal part of the small intestine.
Acta Phys. Scand. 32, 148 (1954)
19. Burns, H.S., M.B. Visscher
The influence of various anions of the lyotropic series upon the sodium and chloride content of fluid in the intestine.
Am. J. Phys. 110, 490 (1934/35)
20. Capraro, V., A. Bianchi, C. Lippe
The sodium and glucose transports by in vitro intestinal preparations.
Experimentia 19, 347 (1963)
21. Clarke, A.M., M.B., F.R.C.S., M. Miller, R. Shields, M.D., F.C.R.S.E., F.R.A.C.S.
Intestinal transport of sodium, potassium and water in the dog during sodium depletion.
Gastroenterology 52, 846 (1966)
22. Clarkson, T.W.
The transport of salt and water across isolated rat ileum. Evidence for at least two distinct pathways.
J. Gen. Phys. 50, 695 (1966/67)
23. Clarkson, T.W., A.C. Cross, S.R. Toole
Electrical potentials across isolated small intestine of the rat.
Am. J. Phys. 200, 1233 (1961)
24. Clarkson, T.W., A. Rothstein
Transport of monovalent cations by the isolated small intestine of the rat.
Am. J. Phys. 199, 898 (1960)
25. Clarkson, T.W., S.R. Toole
Measurement of short-circuit current and ion transport across the ileum.
Am. J. Phys. 206, 658 (1964)
26. Cobet, R. *Pflügers Archiv f. ges. Phys.* 150, 325 (1913). Zitiert n. Budolfson, S.V.E. (18)
27. Code, C.F., P. Bass, G.B. McClary jr., R.L. Newnum
Absorption of water, sodium and potassium in small intestine of dogs.
Am. J. Phys. 199, 281 (1960)

28. Cofre, G., J. Crabbe'
Active sodium transport by the colon of
Bufo marinus: Stimulation by aldosterone
and antidiuretic hormone.
J. Phys. 188, 177 (1967)
29. Cofre, G., J. Crabbe'
Stimulation by aldosterone of active so-
dium transport by the isolated colon of
the toad, *Bufo marinus*.
Nature London 207, 1299 (1967)
30. Cooperstein, I.L., S.K. Brockman
The electrical potential difference gene-
rated by the large intestine: its relation
to electrolyte and water transfer.
J. clin. Invest. 38, 435 (1959)
31. Cooperstein, I.L., C.A.M. Hogben
Ionic transfer across the isolated frog
large intestine.
J. Gen. Phys. 42, 461 (1958)
32. Crabbe, J., P. DeWeer
Action of aldosterone and vasopressin on
the active transport of sodium by the iso-
lated toad bladder.
J. Phys. 180, 560 (1965)
33. Crane, R.K. Studies on the mechanism of the intestinal
absorption of sugars.
III. Mutual inhibition, in vitro, between
some actively transported sugars.
Biochim. et Biophys. Acta 45, 477 (1960)
34. Crane, R.K., D. Miller, I. Bihler
Membrane transport and metabolism.
Acad. Press, New York p.439 (1961)
35. Crocker, A.D.
The effect of aldosterone and angiotensin
on the intestinal transport of sodium and
water in the rat.
J. Endocrinology 44, 11 (1969)
36. Crocker, A.D., K.A. Munday
Factors affecting mucosal water and sodium
transfer in everted sacs in rat jejunum.
J. Phys. 202, 329 (1969)

37. Crocker, A.D., K.A. Munday
The effect of the renin-angiotensin system
on mucosal water and sodium transfer in
everted sacs of rat jejunum.
J. Phys. 206, 323 (1970)
38. Csaky, T.Z. Editorials. Intestinal absorption:
Changing concepts and ideas.
Gastroenterology 47, 201 (1964)
39. Csaky, T.Z. Significance of sodium ions in active in-
testinal transport of non-electrolytes.
Am. J. Phys. 201, 999 (1961)
40. Csaky, T.Z., M. Thale
Effect of ionic environment on intestinal
sugar transport.
J. Phys. 151, 59 (1960)
41. Csaky, T.Z., L. Zollkoffer
Ionic effect on intestinal transport of
glucose in the rat.
Am. J. Phys. 198, 1056 (1960)
42. Curran, P.F.
Na, Cl and water transport by rat ileum
in vitro.
J. Gen. Phys. 43, 1137 (1959/60)
43. Curran, P.F., J.R. McIntosh
A model system for biological water trans-
port.
Nature 193, 347 (1962)
44. Curran, P.F., S.G. Schultz, R.A. Chez, R.E. Fuisz
Kinetic relations of the Na-aminoacid in-
teraction at the mucosal border of intes-
tine.
J. Gen. Phys. 50, 1261 (1967)
45. Curran, P.F., G.F. Schwartz
Na, Cl and water transport by rat colon.
J. Gen. Phys. 43, 555 (1959/60)
46. Curran, P.F., A.K. Solomon
Ion and water fluxes in the ileum of rats.
J. Gen. Phys. 41, 143 (1957/58)
47. D'Agostino, A., W.F. Leadbetter, W.B. Schwartz
Alterations in the ionic compositions of
isotonic saline solutions instilled into
the colon.
J. clin. Invest. 32, 444 (1953)

48. Dennis, C., E.H. Wood
Intestinal absorption in the adrenalectomized dog.
Am. J. Phys. 129, 182 (1940)
49. Diamond, J.M.
Solute transport by gallbladder.
J. Phys. 161, 474 (1962)
50. Diamond, J.M.
The mechanism of isotonic water transport.
J. Gen. Phys. 48, 15 (1964)
51. Dufau, M.L., J.D. Crawford, B. Kliman
Effect of high sodium intake on the response of the rat adrenal to angiotensin II.
Endocrinology 84, 462 (1969)
52. Edelman, J.S., R. Bogoroch, G.A. Porter
On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: The role of protein synthesis.
Proceed. Nat. Acad. Sc. 50, 1169 (1963)
53. Edmonds, C.J.
The gradient of electrical potential difference and of sodium and potassium of the gut contents along the caecum and colon of normal and Na-depleted rats.
J. Phys. 193, 571 (1967)
54. Edmonds, C.J.
Transport of sodium and secretion of potassium and bicarbonate by the colon of normal and sodium depleted rats.
J. Phys. 193, 589 (1967)
55. Edmonds, C.J.
Transport of K by the colon of normal and Na-depleted rats.
J. Phys. 193, 603 (1967)
56. Edmonds, C.J.
Kinetics of potassium in colonic mucosa of normal and sodium depleted rats.
J. Phys. 203, 533 (1969)
57. Edmonds, C.J., J. Marriott
Electrical potential and short-circuit current of an in vitro preparation of rat colon mucosa.
J. Phys. 194, 479 (1968)

58. Edmonds, C.J., J. Marriott
Factors influencing the electrical potential across the mucosa of rat colon.
J. Phys. 194, 457 (1968)
59. Edmonds, C.J., J. Marriott
The effect of aldosterone and adrenalectomy on the electric potential difference of rat colon and on the transport of sodium, potassium, chloride and bicarbonate.
J. Endocrinology 39, 517 (1967)
60. Esposito, G., A. Faelli, V. Capraro
Influence of the transport of amino acids on glucose and sodium transport across the small intestine of the albino rat incubated in vitro.
Experimentia 20, 122 (1964)
61. Ferreira, H.G., M.W. Smyth
Effect of a saline environment on sodium transport by the toad colon.
J. Phys. 198, 329 (1968)
62. Field, M., D. Fromm, I. McGoll
Ion transport in rabbit ileal mucosa. I. Na and Cl fluxes and short-circuit current.
Am. J. Phys. 220, 1388 (1971)
63. Fimognari, G.M., D.D. Fanestil, I.S. Edelman
Induction of RNA and protein synthesis in the action of aldosterone in the rat.
Am. J. Phys. 233, 954 (1967)
64. Fisher, R.B. The absorption of water and of some small solute molecules from the isolated small intestine of the rat.
J. Phys. 130, 655 (1955)
65. Fordtran, J.S., F.C. Rector jr., N.W. Carter
The mechanisms of sodium absorption in the lumen of small intestine.
J. Clin. Invest. 47, 884 (1968)
66. Gaitskell, R.E., I. Chester Jones
Effects of adrenalectomy and cortisol injection on the in vitro movement of water by the intestine of the freshwater of european eel (*Anguilla anguilla* L.)
Gen. Comp. Endocrinology 15, 491 (1970)

67. Goldschmidt, S.
On the mechanism of absorption from the intestine.
Phys. Rev. 1, 421 (1921), zitiert nach Schultz, S.G., P.F. Curran (111)
68. Green, K., B. Seshadri, A.J. Matty
Independence of transfer of solute and solvent across the rat ileum.
Nature 196, 1322 (1962)
69. Haberich, F.J., R. Herzer, W. Ohm
Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm. II. Die Wasser- und Natriumnettoflüsse am Dünndarm der wachen Ratte bei Perfusion mit verschiedenen konzentrierten Natriumchloridlösungen.
Z. ges. exp. Med. 150, 229 (1969)
70. Hakim, A.A., N. Lifson
Urea transport across dog intestinal mucosa in vitro.
Am J. Phys. 206, 1315 (1964)
71. Heidenhain, R.
Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm.
Arch. ges. Phys. 56, 579 (1894), zitiert nach Schultz, S.G., P.F. Curran (111)
72. Hendley, E., D.H. Smyth
Active transport of sodium by the intestine in vitro.
J. Phys. 139, 27P (1957)
73. Hindle, W., C.F. Code
Some differences between duodenal and ileal sorption.
Am. J. Phys. 203, 215 (1962)
74. Ingraham, R.C., M.B. Visscher
The production of chloride-free solutions by the action of the intestinal epithelium.
Am. J. Phys. 114, 676 (1936)
75. Ingraham, R.C., M.B. Visscher
Further studies on intestinal absorption with the performance of osmotic work.
Am. J. Phys. 121, 771 (1938)

76. Jervis, E.L., D.H. Smyth
The effect of concentrations of amino acids
on their rate of absorption from the intes-
tine.
J. Phys. 149, 433 (1959)
77. Katzenellenbogen, M.
Pflügers Archiv f. ges. Phys. 114, 522 (1906)
Zitiert nach Budolfson, S.V.E. (18)
78. Kinney, V.R., C.F. Code
Canine ileal chloride absorption: effect
of carbonic anhydrase inhibitor on trans-
port.
Am. J. Phys. 207, 998 (1964)
79. Koefoed-Johnsen, V., H.H. Ussing
The contributions of diffusion and flow to
the passage of D_2O through living membranes.
Acta Phys. Scand. 28, 60 (1953)
80. Lauterbach, F.
Beziehungen zwischen enteraler Resorption
aktiv transportierter sowie diffundieren-
der Substanzen und Konzentrationen sowie
Transport von Na^+ -Ionen.
Biochim. et Biophys. Acta 135, 256 (1967)
81. Leaf, A. Some actions of neurohypophyseal hormones
on a living membrane.
J. Gen. Phys. 43(2), 175 (1960)
82. Leaf, A., J. Anderson, L.B. Page
Active sodium transport by the isolated
toad bladder.
J. Gen. Phys. 41, 657 (1958)
83. Lifson, N. Absorption of chloride against concentra-
tion gradients from the small intestine
of rat and rabbits.
Am. J. Phys. 128, 603 (1939/40)
84. Love, A.H.G., T.G. Mitchell, E.M. Neptune jr.
Transport of sodium and water by rabbit
ileum, in vitro and in vivo.
Nature 206, 1158 (1965)
85. McHardy, G.J., D.S. Parsons
The absorption of water and salt from the
small intestine of the rat.
Quart. J. exp. Phys. 42, 33 (1957)

86. Parsons, D.S.
The absorption of bicarbonate-saline solutions by the small intestine and colon of the white rat.
Quart. J. Exp. Phys. 41, 410 (1950)
87. Parsons, D.S., C.R. Paterson
Fluid and solute transport across rat colonic mucosa.
J. Exp. Phys. 50, 220 (1965)
88. Parsons, D.S., D.H. Smyth, C.B. Taylor
The action of phlorrhizin on the intestinal transfer of glucose and water in vitro.
J. Phys. 144, 387 (1958)
89. Parsons, D.S., D.L. Wingate
The effect of osmotic gradients on fluid transfer across rat intestine in vitro.
Biochim. et Biophys. Acta 46, 170 (1961)
90. Patlak, C.S., D.A. Goldstein, J.F. Hofman
The flow of solute and solvent across a two-membrane system.
J. Theoret. Biol. 5, 426 (1963)
91. Poutsika, J.W., B.G.H. Thomas, C.R. Linegar
Effect of fluorohydrocortisone on gastrointestinal and renal excretion of cations by the dog.
Proceed. Soc. exp. Biol. and Med. 76, 601 (1951)
92. Quay, J.F., W.Mc.D. Armstrong
Sodium and chloride transport by isolated bullfrog small intestine.
Am. J. Phys. 217, 694 (1969)
93. Rabinovitch, J.
Factors influencing the absorption of water and chlorides from the intestine.
Am. J. Phys. 82, 279 (1927)
94. Reid, E.W. Transport of fluid by certain epithelia.
J. Phys. 26, 436 (1901), zitiert nach Schultz, G.S., P.F. Curran (111)
95. Richardson, S.H.
Anion translocase system from rabbit intestinal mucosa. Preparation and properties of the Na- and K-activated ATPase.
Biochim. et Biophys. Acta 150, 572 (1968)

96. Rosenberg, I.H., A.T. Coleman, L.E. Rosenberg
The role of sodium ion in the transport
of amino acids by intestine.
Biochim. et Biophys. Acta 102, 161 (1965)
97. Rousseau, B., G.E. Sladen
Effects of luminal pH on the net absorption
of water, Na and Cl by rat intestine in
vitro.
Biochim. et Biophys. Acta 233, 591 (1971)
98. Rummel, W., H.F. Stupp
Der Einfluß von Kalium und Calcium auf
die Salz- Glucose- und Wasserresorption
des isolierten Dünndarmes.
Arch. exp. Path. Pharm. 240, 79 (1960)
99. Rummel, W., H.F. Stupp
The influence of diuretics on the absorp-
tion of salts, glucose and water from the
isolated small intestine of the rat.
Experimentia 18, 303 (1962)
100. Scharrer, E., H. Zucker
Verringerung der Glucoseutilisation des
Dünndarmes infolge proteinreicher Er-
nährung.
Z. f. Ernährungswissenschaft 9, 312 (1969)
101. Scharrer, E., H. Zucker
Untersuchungen über den Verzehrsrückgang
bei proteinreicher Ernährung.
3. Veränderungen der Aminosäurenresorptions-
geschwindigkeit durch Adaptation an ei-
weißreiche Ernährung.
Z. f. Tierernährung u. Futtermittelkunde
23, 169 (1967)
102. Scharrer, E., K. Müller, H. Zucker
Veränderungen des Glucosestoffwechsels im
Rattendarm durch Adaptation an protein-
reiche Ernährung.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift f. Phys. Chemie
348, 720 (1967)
103. Scharrer, E., J. Lutz, E. Boehncke
Ernährungsbedingte Veränderungen der in-
testinalen Natrium- und Wasserresorption.
Ernährungsumschau 18, 248 (1971)

104. Schultz, S.G., R. Zalusky
Transmural potential difference, short-circuit current and sodium transport in isolated rabbit ileum.
Nature 198, 894 (1963)
105. Schultz, S.G., P.F. Curran, R.A. Chez, R.E. Fuisz
Alanine and sodium fluxes across mucosal border of rabbit ileum.
J. Gen. Phys. 50, 1241 (1967)
106. Schultz, S.G., R. Zalusky
Interactions between active sodium transport and active sugar transport in isolated rabbit ileum.
Biochim. et Biophys. Acta 71, 503 (1963)
107. Schultz, S.G., R. Zalusky
Interactions between active sodium transport and active amino acid transport in isolated rabbit ileum.
Nature 205, 292 (1965)
108. Schultz, S.G., R. Zalusky
Ion transport in isolated rabbit ileum.
I. Short-circuit current and Na-fluxes.
J. Gen. Phys. 47, 567 (1963)
109. Schultz, S.G., R. Zalusky
Ion transport in isolated rabbit ileum.
II. The interaction between active sodium transport and active sugar transport.
J. Gen. Phys. 47, 1043 (1964)
110. Schultz, S.G., R. Zalusky, A.E. Gass jr.
Ion transport in isolated rabbit ileum.
III. Chloride fluxes.
J. Gen. Phys. 48, 375 (1964)
111. Schultz, G.S., P.F. Curran
Intestinal absorption of sodium chloride and water.
Handbook of Physiology, Alimentary Canal
III, Capter 66, 1245 (1966)
112. Sharp, W.G., A. Leaf
Biological action of aldosterone in vitro.
Nature 202, 1185 (1964)

113. Smyth, M.W., J.C. Ellory
Temperature-induced changes in sodium transport and Na/K-adenosine triphosphatase activity in the intestine of goldfish (*Carassius auratus* L.)
Comp. Biochim. Phys. 39A, 209 (1971)
114. Smyth, D.H., C.B. Taylor
Transport of water and other substances through the intestinal wall.
J. Phys. 126, 42P (1954)
115. Smyth, D.H., C.B. Taylor
The inhibition of water transport in the in vitro intestinal preparation.
J. Phys. 128, 81P (1955)
116. Smyth, D.H., C.B. Taylor
Transfer of water and solutes by an in vitro intestinal preparation.
J. Phys. 136, 632 (1957)
117. Spiegel, M.R.
Theory and problems of statistics.
Schaum Publishing Co., New York, 1961
118. Stein, W.D.
The movement of molecules across cell membrane: The movement of water.
Theoretical and Experimental Biology 6, Chapter 7, 1968
119. Stein, L., E. Wertheimer
Effect of adrenalectomy on intestinal absorption involving osmotic work in rats.
Proceed. Soc. Exp. Biol. 46, 172 (1941)
120. Taylor, A.E., E.M. Wright, S.G. Schultz, P.F. Curran
Effect of sugars on ion fluxes in intestine.
Am. J. Phys. 214, 836 (1968)
121. Tidball, C.S.
Active chloride transport during intestinal secretion.
Am. J. Phys. 200, 309 (1961)
122. Trier, J.S., C.E. Rubin
Electron microscopy of the small intestine: A review.
Gastroenterology 49, 574 (1965)

123. Ussing, H.H., K. Zerahn
Active transport of sodium as the source
of electric current in the short-circuited
isolated frog skin.
Acta Phys. Scand. 23, 110a (1951)
124. Vaughan, B.E.
Intestinal electrolyte absorption by
parallel determination of unidirectional
sodium and water transfers.
Am. J. Phys. 198, 1235 (1960)
125. Visscher, M.B., E.S. Fetcher, C.W. Carr, H.P. Gregor
M.S. Bushy, D.E. Barker
Isotopic tracer studies on the movement of
water and ions between intestinal lumen and
blood.
Am. J. Phys. 142, 550 (1944)
126. Visscher, M.B., R.R. Roepke, N. Lifson
Osmotic and electrolyte concentration re-
lationships during the absorption of auto-
genous serum from ileal segments.
Am. J. Phys. 144, 457 (1945)
127. Visscher, M.B., R.R. Roepke
Osmotic and electrolyte concentration re-
lationships during the absorption of salt
solutions from ileal segments.
Am. J. Phys. 144, 468 (1945)
128. Visscher, M.B., R.H. Varco, C.W. Carr, R.B. Dean,
D. Erickson
Sodium ion movement between the intestinal
lumen and the blood.
Am. J. Phys. 141, 488 (1944)
129. Wilson, T.H.
Fluid movement across the wall of the
small intestine in vitro.
Am. J. Phys. 187, 244 (1956)
130. Wilson, T.H., G. Wiseman
The use of everted sacs of small intestine
for the study of the transference of sub-
stances from the mucosal to the serosal
surface.
J. Phys. 123, 116 (1954)
131. Wiseman, G.
Absorption from the intestine.
New York: Acad. Press, (1964)

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor DDr. DDr.h.c. Johannes Brüggemann für die Überlassung des Themas und für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut bedanken.

Ferner gilt mein besonderer Dank Herrn Privatdozenten Dr. Erwin Scharrer für die zahlreichen Anregungen bei der Durchführung meiner Untersuchungen und für die Durchsicht der Arbeit.

Auch Herrn Dr. E. Boehncke, der mich insbesondere bei der flammenphotometrischen Natriumbestimmung unterstützt hat, möchte ich sehr danken.

Lebenslauf

Am 15. März 1942 wurde ich, Josef Lutz, als Sohn des Landwirts Leonhard Lutz und seiner Ehefrau Josefa, geb. Schindele, in Arlisberg Lkr. Memmingen geboren. Nach 6-jährigem Besuch der Volksschule in Mkt. Rettenbach trat ich in das humanistische Gymnasium in Kempten ein. Ab 1960 besuchte ich das Gymnasium in Kaufbeuren, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte.

1 Semester studierte ich Bautechnik an der Technischen Universität München. Das Tiermedizinstudium begann ich im Sommersemester 1965 und beendete es im Dezember 1969 mit dem Staatsexamen. Im März 1970 wurde mir die Approbation erteilt.

